New York Times and *Wall Street Journal* bestseller

DALE BREDESEN

Nhóm dịch:
Bác sĩ Trần Nguyễn Thanh Hương và cộng sự

Tạm biệt Alzheimer

THE END OF ALZHEIMER'S

Cuốn sách được tin nhiệm nhất thế giới hiện nay về căn bệnh ALZHEIMER

BƯỚC ĐẦU
NGĂN NGỪA VÀ HỒI PHỤC
CHỨNG SA SÚT TRÍ TUỆ

SAIGONBOOKS
NHÀ XUẤT BẢN THẾ GIỚI

Duong Kobo's Book Club

Tủ sách Kỹ thuật số
dành cho
Kindle & Kobo

SCAN TO JOIN

NHÀ XUẤT BẢN THẾ GIỚI

Trụ sở chính:

Số 46. Trần Hưng Đạo, Hoàn Kiếm, Hà Nội

Tel: 0084.24.38253841

Chi nhánh:

Số 7. Nguyễn Thị Minh Khai, Quận I, TP. Hồ Chí Minh

Tel: 0084.28.38220102

Email: marketing@thegioipublishers.vn

Website: www.thegioipublishers.vn

TẠM BIỆT ALZHEIMER – THE END OF ALZHEIMER'S

Bước đầu ngăn ngừa và hồi phục chứng sa sút trí tuệ

Chịu trách nhiệm xuất bản

GIÁM ĐỐC – TỔNG BIÊN TẬP

TS. TRẦN ĐOÀN LÂM

Biên tập: Bùi Thế Khoa

Bìa: Quốc Nguyễn

Trình bày: Cẩm Hà

Sửa bản in: Saigon Books

Đối tác liên kết:

CÔNG TY CỔ PHẦN VĂN HÓA SÁCH SÀI GÒN

97 Nguyễn Bỉnh Khiêm, Phường Đa Kao, Quận 1, TP.HCM

ĐT: (028) 6281.5516 – (028) 6293.8228

Website: www.saigonbooks.com.vn

In 3.000 bản, khổ 16 cm x 24 cm

Tại Công ty TNHH MTV in Báo Nhân Dân TP. Hồ Chí Minh

Địa chỉ: D20/532P, ấp 4, xã Phong Phú, huyện Bình Chánh,

TP.HCM

Số xác nhận ĐKXB: 4186-2018/CXBIPH/04-290/ThG

Quyết định xuất bản số: 1359/QĐ-ThG cấp ngày 20 tháng 12 năm 2018

In xong và nộp lưu chiểu Quý I năm 2019

Mã ISBN: 978-604-77-5369-7

Lời nói đầu

Bệnh Alzheimer là bệnh lý thoái hóa thần kinh tiến triển tăng dần, làm cho người bệnh bị mất trí nhớ, mất các chức năng nhận thức, rối loạn hành vi, mất dần khả năng hoạt động và sống như một người bình thường, gây ảnh hưởng nghiêm trọng lên các sinh hoạt gia đình và xã hội. Bệnh Alzheimer đã được phát hiện hơn 100 năm nay, nhưng cho đến giờ vẫn là bệnh lý chưa điều trị được dù y học đã tiêu tốn rất nhiều thời gian và công sức cho các hoạt động nghiên cứu.

Cuốn sách **Tạm biệt Alzheimer** thật sự đã gây cho tôi rất nhiều trăn trở, suy nghĩ. Tác giả đã trình bày rất nhiều điều đúng khi bàn về phương pháp luận chẩn đoán và điều trị bệnh Alzheimer. Bệnh Alzheimer rõ ràng là bệnh lý xảy ra do hậu quả của nhiều yếu tố sinh bệnh, làm mất đi sự cân bằng giữa quá trình xây dựng và phá hủy tế bào thần kinh trong não bộ. Phần lớn các nền tảng vận dụng trong phương pháp điều trị của tác giả đều đã được chứng minh trong các nghiên cứu về các yếu tố nguy cơ sinh bệnh Alzheimer.

Tác giả đã xây dựng phác đồ điều trị cụ thể với mục tiêu điều trị bệnh Alzheimer theo phương hướng loại bỏ các yếu tố nguy cơ, kết hợp với luyện tập thể dục và nhận thức, để đưa cơ thể chúng ta trở về trạng thái cân bằng, phục hồi tái tạo tế bào cũng như liên kết thần kinh. Điều này làm cho quá trình điều trị trở nên hiệu quả trong việc ổn định và đảo ngược sự suy giảm nhận thức ở người suy giảm nhận thức nhẹ và bệnh Alzheimer giai đoạn sớm. Phác đồ điều trị này được tác giả gọi là ReCODE (Reversal of cognitive decline – đảo ngược sự suy giảm nhận thức).

Mặc dù phác đồ điều trị ReCODE của tác giả chưa được công nhận rộng rãi và chỉ có vài báo cáo chứng minh tính hiệu quả trên quần thể nhỏ bệnh nhân Alzheimer, nhưng tôi nhận ra đây có thể là phác đồ phù hợp nhất để điều trị bệnh Alzheimer trong giai đoạn

hiện nay. Vận dụng phác đồ điều trị này sẽ giúp người bệnh giảm tối đa các yếu tố nguy cơ sinh bệnh, tăng cường sự khỏe mạnh về thể chất và nâng cao chức năng trí nhớ - nhận thức. Đây cũng là xu hướng tiếp cận điều trị ĐA MÔ THỨC trong nhiều loại bệnh mà thế giới y học hiện nay đang hướng đến.

Tôi rất mong cuốn sách về phác đồ điều trị ReCODE này đến được tay nhiều người. Không chỉ các bác sĩ đang phải trực tiếp cùng bệnh nhân chống chọi với căn bệnh mỗi ngày, mà còn cả những người đang chịu liên đới hoặc thật sự quan tâm tới chủ đề này. Vì nó cung cấp cho chúng ta rất nhiều hiểu biết lẫn kiến thức nền bổ ích về bệnh Alzheimer.

Hy vọng phương pháp điều trị và lối tư duy kiện toàn sức khỏe toàn diện này sẽ góp phần vén bỏ tấm màn đen tối do bệnh Alzheimer gây ra cho người bệnh, gia đình, người thân và toàn xã hội.

Ts. Bs. Trần Công Thắng

Đại học Y Dược TP.HCM

PHẦN 1
ĐI TÌM GIẢI PHÁP CHO BỆNH ALZHEIMER

Chương 1
Chặn đứng chứng sa sút trí tuệ

Bạn không bao giờ tạo ra sự thay đổi bằng cách chống lại cái hiện hữu

Để thay đổi, xây dựng một mô hình mới làm cho cái hiện hữu trở nên lạc hậu

- R. BUCKMINSTER FULLER

Thật khó để trốn tránh những tin tức ảm đạm, dồn dập về cuộc chiến với bệnh Alzheimer: nào là căn bệnh không chữa được, không có cách điều trị hiệu quả, không có cách phòng ngừa đáng tin cậy, và rằng đây là căn bệnh đã làm đau đầu các nhà khoa học thần kinh lỗi lạc nhất thế giới trong nhiều thập kỷ qua.

Hàng tỷ đô la đã được các chính phủ, các công ty dược, các hãng công nghệ sinh học đổ vào việc phát minh và thử nghiệm thuốc chữa trị Alzheimer, nhưng có tới 99,6 % các nghiên cứu đã thất bại hoàn toàn, thậm chí còn không vượt qua được giai đoạn thử nghiệm. Nếu bạn hy vọng 0,4 % còn lại đã đến được thị trường với suy nghĩ "Dù sao, chúng ta cũng chỉ cần một loại thuốc có khả năng chữa được bệnh từ hàng trăm thử nghiệm, đúng không?", bạn sẽ cần phải nghĩ lại.

Năm 2016, báo cáo của Hiệp hội Alzheimer Hoa Kỳ đã đề cập một thực tế ảm đạm: "Từ năm 2003, chưa có loại thuốc Alzheimer mới nào được lưu hành, trong khi những thuốc đang lưu hành hiện không hiệu quả trong việc ngăn chặn hoặc làm chậm tiến trình bệnh". Mặc dù bốn loại thuốc trị Alzheimer hiện nay "có thể giảm nhẹ triệu chứng như mất trí nhớ và lú lẫn", nhưng chúng chỉ có tác dụng "trong thời gian giới hạn".

Đến đây, có thể bạn đọc đang cố lục lọi trí nhớ xem lần cuối mình

đọc được thông tin rằng FDA (Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ) cho phép lưu hành một loại thuốc trị Alzheimer mới là khi nào. Đừng lo lắng nếu bạn không thể nhớ chính xác: trong số 244 loại thuốc được thử nghiệm từ năm 2000 đến năm 2010, chỉ có đúng một thuốc – memantine – được lưu hành vào năm 2003. Tôi sẽ nói thêm ở đoạn sau vì sao tác dụng của thuốc này còn rất khiêm tốn.

Thế đấy, một bức tranh không có gì tươi tắn. Cho nên chẳng có gì ngạc nhiên khi không ai muốn nghe chẩn đoán mình bị bệnh Alzheimer. Một người đàn ông có vợ đang chống chọi với căn bệnh này ngán ngẩm lắc đầu: "Bác sĩ nói với chúng tôi rằng nhiều loại thuốc đang được nghiên cứu có thể làm chậm diễn tiến của bệnh tật. Tôi tự hỏi điều đó có ích gì? Tin tôi đi, chẳng ai muốn kéo dài việc sống cùng căn bệnh này thêm một ngày nào cả".

Alzheimer dần chiếm được sự quan tâm của cộng đồng. Qua báo đài, các trang mạng, kênh truyền hình, các bộ phim cả tài liệu lẫn viễn tưởng, chúng ta dễ dàng đọc và nghe nhiều câu chuyện về bệnh Alzheimer. Đáng buồn là tất cả đều kết thúc không có hậu. Do đó, cách chúng ta e ngại trước căn bệnh này không giống bất cứ căn bệnh nào khác, ít nhất là vì hai lý do sau.

Lý do thứ nhất, đây là căn bệnh duy nhất – xin nhắc lại "duy nhất" – không có cách chữa trị hiệu quả trong số "10 nguyên nhân tử vong hàng đầu ở Mỹ". Ở đây, khi nói đến "hiệu quả", tôi đã hạ tiêu chuẩn đánh giá xuống khá thấp. Nếu chúng ta có một loại thuốc hay biện pháp can thiệp nào giúp người bệnh cải thiện tốt hơn (chỉ cần tốt lên một chút, chứ chưa nói đến việc chữa khỏi) căn bệnh Alzheimer, tôi sẽ ca ngợi thành tựu này lên tận mây xanh. Không chỉ tôi vui mừng, bất cứ ai có người thân bị Alzheimer, bất cứ ai có nguy cơ mắc bệnh này và bất cứ ai đang phải chiến đấu với căn bệnh đều sẽ cảm thấy như vậy. Thế nhưng, thứ thuốc đó chưa tồn tại! Thậm chí, chúng ta còn chưa thể điều trị hiệu quả để giúp những người bị "suy giảm nhận thức bản thân" hoặc "suy giảm nhận thức nhẹ" (hai tình trạng thường xảy ra trước khi bị Alzheimer) không phát triển thành bệnh Alzheimer.

Đây là một thực tế đáng kinh ngạc, đặc biệt là khi nhìn vào những tiến bộ vượt bậc trong các lĩnh vực y học khác suốt 20 năm gần đây – chẳng hạn với bệnh ung thư hay HIV/AIDS, bệnh xơ nang hay tim mạch. Kể từ thời điểm tôi viết cuốn sách này vào năm 2017 trở về trước, chúng ta không chỉ không có cách chữa khỏi bệnh Alzheimer, chúng ta còn chưa có cách nào đáng tin cậy để ngăn ngừa hoặc làm chậm tiến triển bệnh.

Bạn hẳn đã nghe nhiều nhà phê bình trào phúng về những bản tin đặc biệt buổi chiều hoặc kênh truyền hình Lifetime Movies kể về những đứa trẻ thiên thần hoặc các ông bố bà mẹ cao cả như các vị thánh chống chọi dũng cảm với bệnh tật nhờ sự trợ giúp của những loại thuốc mới thần kỳ, từng có giai đoạn hồi phục sức khỏe như chưa hề có bệnh tật gì, cho đến đoạn TV hiện lên dòng chữ rằng bệnh nhân cuối cùng cũng không qua khỏi. Nghe có cái gì đó ủy mị phải không? Thật ra, là những người làm trong mảng Alzheimer, chúng tôi ước gì được cảm nhận niềm vui ngắn ngủi đó, mong đợi bất kỳ tia hy vọng le lói nào về khả năng chữa khỏi căn bệnh này.

Lý do thứ hai khiến mọi người e sợ bệnh Alzheimer là nó không "chỉ" dẫn đến tử vong. Có rất nhiều căn bệnh gây chết người, cũng như câu nói "có sinh là có tử". Vấn đề là bệnh Alzheimer còn tồi tệ hơn cái chết. Trong suốt nhiều năm hay thậm chí vài chục năm trước khi cái chết xảy đến, căn bệnh dần tước mất nhân dạng của bệnh nhân và khủng bố tinh thần những người thân trong gia đình. Tất cả mọi thứ – trí nhớ, tư duy, khả năng sống một cuộc sống trọn vẹn và độc lập – đều bị tước đi, thay vào đó là hố sâu tâm thần thăm thẳm và tàn nhẫn, nơi bệnh nhân không còn nhớ gì về người thân yêu, quá khứ, thế giới xung quanh hay chính bản thân họ.

Bạn có thể hình dung ra bức tranh này qua bộ phim Still Alice (Tạm dịch: Vẫn là Alice) được sản xuất vào năm 2014, nhân vật chính gây nhiều xúc động trong phim là một vị giáo sư ngôn ngữ học, mang trong mình một đột biến ADN gây ra bệnh Alzheimer vào độ tuổi trung niên. Đột biến này được khám phá vào năm 1995. Có lẽ bạn đọc từng nghe về những bước tiến vĩ đại mà các nhà sinh học nghiên cứu ung thư đã đạt được khi tìm ra các gen liên quan đến khối u, từ đó giúp chế tạo thuốc điều trị. Còn với bệnh Alzheimer thì sao? Khám phá năm 1995 đó vẫn chưa dẫn đến việc tìm ra bất kỳ thuốc nào có khả năng chữa bệnh Alzheimer.

Căn bệnh đáng sợ này còn thu hút sự chú ý vì một lý do khác. Trong 50 năm gần đây, chúng ta đã đạt được nhiều thành quả trong lĩnh vực sinh học phân tử và khoa học thần kinh. Các nhà sinh học đã giải mã được những con đường cực kỳ phức tạp dẫn đến bệnh ung thư và tìm cách ngăn chặn được nhiều đường trong số đó. Chúng ta đã lập được bản đồ những tiến trình hóa học và điện học chi phối suy nghĩ cũng như cảm xúc của não bộ, đã phát triển nhiều loại thuốc tuy chưa hoàn hảo nhưng khá hiệu quả trong việc chữa bệnh trầm cảm, tâm thần phân liệt, chứng lo âu

hoặc rối loạn lưỡng cực. Chắc chắn vẫn còn nhiều thứ phải học hỏi, và còn nhiều hợp chất cần được cải thiện trong ngành dược phẩm; nhưng với hầu hết những căn bệnh khác, chúng ta khá lạc quan rằng các nghiên cứu đang đi đúng hướng, chúng ta đã hiểu được các nguyên lý cơ bản. Mặc dù tạo hóa sẽ còn thách thức con người nhưng ít ra chúng ta đã được tạo hóa trao cho sự hiểu biết về quy luật cuộc chơi. Còn bệnh Alzheimer thì khác.

Với Alzheimer, cứ như thể tạo hóa đã trao cho chúng ta cuốn sổ tay luật chơi viết bằng mực tàng hình, lại còn bị thế lực ác quỷ nào đó chơi khăm và sửa sai toàn bộ. Điều tôi muốn nói là: những chứng cứ có vẻ rất đáng tin cậy trên chuột thí nghiệm đã cho thấy nguyên nhân gây ra bệnh Alzheimer là do các mảng protein dính chùm amyloid- beta tích tụ trong não, chúng bám vào và phá hủy các điểm kết nối thần kinh. Những nghiên cứu cho thấy mảng amyloid-beta(*) được sản sinh trong não qua nhiều bước liên tiếp, và nếu phá hủy hoặc ngăn chặn được việc hình thành các mảng này, ta có thể điều trị hiệu quả, thậm chí ngăn ngừa bệnh Alzheimer.

(*) *Để đơn giản, từ đây tôi sẽ gọi tắt amyloid-beta là amyloid*

Từ thập niên 80, đa số các nhà sinh học thần kinh đã xem ý tưởng này (còn được gọi là "giả thuyết amyloid") như một thứ giáo lý. Nó đã đem lại cho những người khám phá ra nó hàng triệu đô la giải thưởng, vô số lần được vinh danh và những địa vị chuyên môn danh giá. Lý thuyết này đã tác động rất lớn đến việc chọn đăng những bài báo nghiên cứu về Alzheimer trên các tạp chí khoa học hàng đầu (gợi ý nhé, cứ nhất mực bám vào thuyết amyloid sẽ được ưu tiên đăng bài!) và chọn dự án để cấp kinh phí nghiên cứu từ Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ – cơ quan đầu ngành hỗ trợ cho các nghiên cứu y sinh học.

Nhưng, khi các công ty dược thử nghiệm các hợp chất được nghiên cứu dựa trên giả thuyết amyloid, các kết quả dao động rất nhiều, từ gây thất vọng cho tới rối tung rối mù. Trong những thử nghiệm lâm sàng, cách bộ não con người đáp ứng với các hợp chất thuốc không giống với cách lý thuyết và sách vở mô tả. Chúng ta vẫn thường nghe chuyện thuốc thử nghiệm không phát huy tác dụng như khi nghiên cứu, nhưng ở đây thực tế không phải như vậy.

Trong nhiều trường hợp, các thuốc đó (thường có bản chất là các kháng thể gắn vào amyloid để phá hủy chúng) đã giúp xóa sổ các mảng amyloid một cách hiệu quả. Khi được chế tạo để vô hiệu hóa

các men (enzyme) sản xuất amyloid, thuốc cũng phát huy rất tốt tác dụng này. Tóm lại, các thuốc được thử nghiệm đã thực hiện chính xác những gì các nhà phát minh mong muốn, dựa trên giả thuyết amyloid;

nhưng đáp ứng của bệnh nhân với thuốc không như mong muốn: hoặc không hồi phục, hoặc thậm chí còn tệ hơn. Kết quả của các thử nghiệm trên bệnh nhân (mỗi lần có thể tiêu tốn đến 50 triệu đô) đều trái ngược với những dự đoán được đưa ra từ nghiên cứu trên chuột trong phòng thí nghiệm.

Thuyết amyloid từng được xem là chìa khóa vàng mở ra cánh cửa điều trị bệnh Alzheimer. Nhưng đáng tiếc, thực tế không diễn ra như trong lý thuyết. Mọi chuyện cứ như thể những chiếc tàu con thoi nổ tung ngay trên bệ phóng mỗi lần khai hỏa.

Có sai sót nghiêm trọng gì đó ở đây.

Thật là thảm họa khi nhất mực bám vào thuyết amyloid một cách phiến diện, tương tự với quan niệm phổ biến trong giới y khoa cho rằng Alzheimer là một căn bệnh đơn lẻ. Thông thường, bệnh sẽ được điều trị bằng thuốc donepezil (Aricept) và/hoặc memantine (Namenda). Tôi từng nhắc đến ở đoạn trên rằng hiện chưa có thuốc điều trị căn bệnh Alzheimer, nên tôi sẽ giải thích điều này ở đây.

Aricept là tên một loại thuốc có khả năng ức chế men cholinesterase(*), ngăn không cho loại men đặc biệt này phá hủy acetylcholine (một chất hóa học của não thuộc nhóm "chất dẫn truyền thần kinh"). Các chất dẫn truyền thần kinh mang tín hiệu từ tế bào thần kinh này đến tế bào thần kinh khác, nhờ sự truyền tín hiệu này mà chúng ta có thể suy nghĩ, ghi nhớ, cảm nhận và biểu lộ cảm xúc. Do vậy, chức năng này rất quan trọng cho trí nhớ và chức năng tổng thể của não bộ. Gốc rễ của vấn đề nghe chừng đơn giản: ở những người bệnh Alzheimer, nồng độ chất achetylcholine trong cơ thể họ sụt giảm. Nếu cản trở được quá trình men cholinesterase phân hủy achetylcholine thì ta bảo tồn được nhiều achetylcholine tại các điểm tiếp hợp thần kinh (synapse) hơn. Nhờ đó, ngay cả khi căn bệnh Alzheimer đang tàn phá não bộ, các synapse này sẽ vẫn tiếp tục vận hành lâu hơn chút nữa.

(*) *Các thuốc ức chế cholinesterase khác được dùng cho bệnh Alzheimer bao gồm rivastigmine (Exelon), galantamine (Razadyne) và huperzine A - riêng thuốc này không cần kê đơn.*

Trong một chừng mực nào đó, điều trị dựa trên lý lẽ gốc rễ này có vẻ hiệu quả, nhưng thực tế vẫn có nhiều cảnh báo quan trọng:

◆ Thứ nhất, việc cản trở men phân hủy achetylcholine không có tác động gì lên nguyên nhân hoặc sự tiến triển của bệnh Alzheimer, tức là bệnh vẫn tiếp diễn.

◆ Thứ hai, não bộ thường đáp ứng với sự ức chế men cholinesterase theo cách mà chúng ta có thể dự đoán được: sản xuất thêm men cholinesterase! Điều này hạn chế hiệu quả của thuốc và có thể gây hại khi bệnh nhân ngưng thuốc đột ngột.

◆ Thứ ba, giống như mọi loại thuốc khác, chất ức chế men cholinesterase có các tác dụng phụ bao gồm: tiêu chảy, buồn nôn, nôn ói, đau đầu, đau khớp, ngầy ngật, ăn không ngon miệng và chậm nhịp tim.

Memantine cũng là một thuốc tác động lên các chất hóa học và phân tử ở não, nhưng không mấy tác động trên nền tảng sinh lý bệnh học của căn bệnh Alzheimer. Tuy vậy, cũng như thuốc Aricept, memantine chỉ có thể giúp giảm các triệu chứng trong một khoảng thời gian nào đó. Thuốc này thường được sử dụng trong giai đoạn sau của bệnh, nhưng cũng có thể dùng phối hợp các thuốc ức chế men cholinesterase từ đầu. Memantine ức chế sự dẫn truyền các tín hiệu não bộ từ tế bào thần kinh này đến tế bào thần kinh khác thông qua chất dẫn truyền thần kinh glutamate. Việc ức chế dẫn truyền này giúp giảm hiện tượng kích thích thần kinh có hại của glutamate, tức là giảm tác dụng gây độc đi kèm với sự hoạt hóa bình thường của hệ thần kinh. Không may là memantine cũng có thể ức chế cả sự dẫn truyền thần kinh – có vai trò thiết yếu trong việc hình thành trí nhớ, và do vậy có thể khởi phát sự phá hủy chức năng nhận thức.

Điều quan trọng nhất là các thuốc ức chế men cholinesterase lẫn thuốc memantine đều không loại bỏ được các nguyên nhân gốc rễ gây ra bệnh Alzheimer, cũng không thể ngăn bệnh diễn tiến xấu đi. Và hẳn rồi, chúng không chữa khỏi bệnh hoàn toàn được.

Tất cả các điều kể trên nghe đã đủ tệ hại, nhưng ở đây còn một vấn đề cốt lõi hơn: bệnh Alzheimer không phải là một căn bệnh đơn lẻ. Các triệu chứng của bệnh có thể khiến nhiều người lầm tưởng đây là bệnh đơn lẻ. Như tôi sẽ giải thích trong **Chương 6**, chúng tôi đã khám phá ra ba phân nhóm của bệnh Alzheimer. Nghiên cứu trên các bộ xét nghiệm sinh hóa khác nhau của bệnh nhân Alzheimer đã giúp chúng tôi hiểu rõ: ba phân nhóm khác nhau được chi phối

bởi những quá trình sinh - hóa học khác nhau. Mỗi quy trình cần có cách điều trị khác biệt. Việc dùng một công thức điều trị cho cả ba phân nhóm cũng ngớ ngẩn tương tự việc dùng một loại kháng sinh điều trị mọi loại nhiễm trùng.

Trong hơn 30 năm qua, bệnh Alzheimer đã đánh bại những bộ óc lỗi lạc nhất trong ngành khoa học thần kinh và y khoa. Đó là tôi chưa gộp luôn hơn 70 năm kể từ lúc bệnh này được đặt tên và kể từ khi giả thuyết về amyloid ra đời, vì thời đó còn quá ít nghiên cứu về bệnh này. Bất kỳ người nào chịu khó để ý sẽ nhận thấy chúng ta đã dùng sai cách tiếp cận đối với căn bệnh này, đặc biệt bao gồm cả ý tưởng chưa từng được kiểm chứng là "xác định nguyên nhân gây sản sinh chất amyloid, loại bỏ nguyên nhân đó, sau đó loại bỏ amyloid".

Nếu bản thân bạn có nguy cơ mắc bệnh Alzheimer cao vì có mang gen gây bệnh này, nếu bạn đã có triệu chứng của bệnh hoặc người thân bạn đã có triệu chứng, thì hiển nhiên bạn có quyền bực bội vì hiện trạng này. Do vậy, không lạ gì khi nhiều người sợ căn bệnh Alzheimer như thể đây là căn bệnh nắm giữ quyền năng tuyệt đối và không thể đánh bại bằng bất kỳ phương thức điều trị nào.

Để rồi cho đến hôm nay, bạn cầm trên tay cuốn sách này.

Tôi sẽ cố gắng diễn đạt theo cách rõ ràng nhất: *bệnh Alzheimer là một căn bệnh có thể ngăn ngừa được, và trong nhiều trường hợp, sự suy giảm nhận thức đi kèm với căn bệnh này có thể được cải thiện.* Điều tôi vừa nói đã được chứng minh qua các nghiên cứu mà tôi và các cộng sự đã thực hiện. Lần đầu tiên trong lịch sử, nghiên cứu cho ra kết quả mô tả chính xác hiệu quả kể trên khi điều trị trên bệnh nhân. Các kết quả này đã được tôi trình bày trong các bài báo được hội đồng chuyên gia bình duyệt, đăng trên các tạp chí y khoa hàng đầu thế giới. Vâng, tôi biết tuyên bố này có thể sẽ bị miệt thị, nhiều người sẽ không chịu thừa nhận rằng tình trạng suy giảm nhận thức là tình trạng có thể cải thiện được. Trong thực tế, nhiều bệnh nhân suy giảm nhận thức đã thể hiện sự hồi phục, và có nhiều bước chúng ta có thể cùng áp dụng ngay từ giờ để ngăn ngừa tình trạng suy giảm nhận thức – điều mà nhiều chuyên gia vẫn tin là không bao giờ có thể tránh khỏi và không bao giờ có thể cải thiện.

Tuyên bố táo bạo này đáng được chúng ta chiêm nghiệm một cách lành mạnh. Tôi mong bạn đọc sẽ giữ thái độ hoài nghi và có đánh giá của riêng mình khi đọc về ba thập kỷ nghiên cứu trong phòng thí nghiệm của chúng tôi. Kết quả của quá trình nghiên

cứu này đã cho thấy những ca bệnh đầu tiên có thể quay ngược tiến trình suy giảm nhận thức ở giai đoạn chớm mắc bệnh Alzheimer, cũng như các biểu hiện sớm hơn của bệnh như tình trạng suy giảm nhận thức nhẹ (MCI – Mild Cognitive Impairment) và suy giảm nhận thức chủ quan (SCI – Subjective Cognitive Impairment).

Tôi mong các bạn sẽ tiếp tục đặt nghi vấn khi đọc chuyện kể về các bệnh nhân đã vượt ra khỏi hố sâu của sự suy giảm nhận thức, cũng như nội dung của các chương trình điều trị được thiết kế chuyên biệt cho từng cá nhân, giúp phòng ngừa chứng suy giảm nhận thức. Trong trường hợp người bệnh đã có triệu chứng thực thể (nghĩa là triệu chứng được bác sĩ ghi nhận), chúng tôi lên kế hoạch điều trị, ngăn chặn sự suy giảm nhận thức diễn tiến theo hướng định sẵn ban đầu và giúp hồi phục khả năng ghi nhớ, suy nghĩ để bệnh nhân có thể quay trở lại với cuộc sống khỏe mạnh.

Nếu các kết quả nghiên cứu mà tôi mô tả vượt qua được sự nghi ngờ của bạn thì hy vọng bạn sẽ cởi mở để xem xét việc thay đổi cuộc sống của bản thân – không chỉ khi đã bắt đầu rơi vào tình trạng suy giảm nhận thức, mà ngay trước khi triệu chứng xuất hiện.

Dĩ nhiên, những người mà cuốn sách này có khả năng mang lại thay đổi trực tiếp và ngay lập tức thường sẽ là những bệnh nhân đang phải sống chung với chứng sụt giảm trí nhớ và nhận thức (bao gồm cả người thân lẫn người chăm sóc). Bằng việc tuân thủ các phác đồ điều trị mà tôi mô tả, những người đang bị suy giảm nhận thức nhưng chưa diễn tiến đến bệnh Alzheimer, cũng như những người đang gắn chặt đời mình với căn bệnh này, không chỉ có thể ngăn chặn sự sụt giảm mà còn cải thiện được tình trạng suy giảm nhận thức mà họ đang phải chịu đựng.

Nhóm đối tượng thứ hai có thể tìm thấy ý nghĩa lớn lao khi đọc cuốn sách này là các bệnh nhân mang gen đột biến ApoE4 (viết tắt của từ apolipoprotein E – một loại protein vận chuyển chất béo). ApoE4 là yếu tố nguy cơ di truyền mạnh nhất(*) của bệnh Alzheimer. Người mang một gen đột biến ApoE4 (di truyền từ ba hoặc mẹ) có rủi ro mắc bệnh cao hơn người bình thường tới 30%, còn mang cả hai gen này (di truyền từ cả ba và mẹ) có rủi ro mắc bệnh cao hơn tỷ lệ 50% khi so với người bình thường (dao động từ 50% đến 90% tùy kết quả nghiên cứu). Đối với những người không mang gen đột biến này, rủi ro mắc bệnh chỉ chừng 9%.

(*) *Các gen khác như presenilin-1 (PS1) và presenilin-2 (PS2) cũng có*

thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh Alzheimer và hầu như luôn làm triệu chứng bệnh khởi phát trước tuổi 60, có thể còn sớm hơn khi chớm vào tuổi 30. Tuy vậy, các gen đột biến này chỉ được tìm thấy ở vài trăm gia đình có phả hệ lớn, chiếm tỷ lệ dưới 5% tổng số các trường hợp.

Phần lớn người mang gen ApoE4 không hề biết rằng trong bộ gen của mình đã được cài sẵn bom hẹn giờ của căn bệnh này, và chỉ phát hiện ra sau khi họ bắt đầu có các triệu chứng của bệnh Alzheimer – một lý do khiến họ thực hiện xét nghiệm di truyền học.

Đối mặt với quan niệm "đây là căn bệnh không có biện pháp phòng ngừa hay điều trị" nên nhiều người không muốn biết liệu bản thân có mang gen ApoE đột biến hay không. Trong thực tế, khi tiến sĩ James Watson – người đoạt giải Nobel nhờ đồng phát hiện ra cấu trúc xoắn kép của chuỗi ADN – nhận được kết quả giải trình tự bộ gen của mình vào năm 2007, ông đã nói là ông ước gì chưa từng biết việc mình có mang gen ApoE4 hay không, và rằng tại sao phải biết một tin thảm hại như vậy khi bản thân không thể làm gì để thay đổi thực trạng đó?

Tuy nhiên, hiện nay đã có một chương trình có thể giảm rủi ro mắc bệnh Alzheimer, ngay cả ở những người mang gen đột biến ApoE4. Chương trình này giúp giảm tần suất mắc sa sút trí tuệ ở những người chịu đi xét nghiệm di truyền để xác định xem bản thân có mang gen đột biến ApoE hay không và khởi động chương trình điều trị phòng ngừa thật sớm, trước khi các triệu chứng bệnh xuất hiện. Hy vọng cháy bỏng của tôi khi viết quyển sách này là một ngày nào đó những mong mỏi trên sẽ trở thành hiện thực. Tôi đặc biệt hy vọng những người có gen đột biến ApoE4 nhờ đọc sách sẽ hiểu rằng tình trạng của họ không vô vọng, và rằng họ có thể chủ động từng bước, ngăn ngừa căn bệnh Alzheimer hoặc cải thiện tình trạng suy giảm nhận thức.

Tôi tin rằng quyển sách này còn hữu ích với một nhóm độc giả khác, đó là những người bước qua lứa tuổi 40 (độ tuổi não bộ bắt đầu lão hóa và dần suy thoái).

Ai trong chúng ta cũng có mối lo "mất đi khả năng nhận thức" khi già đi, bao gồm hiện tượng suy giảm những khả năng như:

◆ đọc hiểu được lá thư người thương viết cho mình;

◆ theo dõi được mạch câu chuyện khi xem phim hoặc đọc sách;

◆ quan sát và hiểu được những người có liên quan đến cuộc đời

mình;

◆ nhận thức được các sự kiện xảy ra quanh ta và duy trì được cảm giác về sự hiện hữu của mình trong thế giới mình đang sống;

◆ tự thực hiện được các hoạt động chăm sóc cơ bản cho bản thân trong đời sống hằng ngày, thay vì phải lệ thuộc vào người khác trong việc ăn uống, mặc quần áo, đi lại và tắm rửa;

◆ ghi nhớ được những sự kiện đã trải qua trong đời và cả những người trân quý gắn liền với các sự kiện đó...

Đây là những điều giúp định nghĩa bản thân với tư cách là một con người. Mất đi những điều đó cũng tương đương với việc mất đi nhân dạng với tư cách một con người có cuộc sống đầy đủ ý nghĩa.

Dành cho tất cả những ai đủ may mắn để thoát khỏi sự mất mát này, tôi chỉ có một thông điệp như sau: hãy hít một hơi thật sâu và hiểu rằng sự suy giảm nhận thức là tình trạng có thể xác định và cải thiện được (với nhiều người trong chúng ta, đặc biệt là khi được phát hiện và tiến hành can thiệp từ sớm).

Lý lẽ để tin vào điều đó là chúng tôi đã khám phá ra một điều có tính nền tảng, rằng cái gọi là "bệnh" Alzheimer không phải do não bộ làm điều gì đó lẽ ra nó không nên làm (như bệnh ung thư là hậu quả của việc các tế bào tăng sinh vô tội vạ, hoặc bệnh tim mạch là do các mạch máu bị tắc nghẽn bởi mảng xơ vữa). Bệnh Alzheimer xuất phát từ một quá trình nội sinh, giúp thu hẹp một cách lành mạnh mạng lưới synapse rộng lớn của bộ não; tuy nhiên, quá trình này lại đi quá giới hạn, khiến cơ chế dọn dẹp bình thường của não rối loạn, hậu quả là phát sinh bệnh Alzheimer.

QUYỂN SÁCH NÀY không phải là một tập sách khoa học – mặc dù tôi đã dùng các bằng chứng khoa học để ủng hộ cho những kết luận của mình – thay vào đó, nó là một tài liệu hướng dẫn thực hành, từng bước một và dễ sử dụng với mục đích phòng ngừa và đảo ngược sự suy giảm nhận thức trong giai đoạn sớm và các tình trạng tiền thân của bệnh Alzheimer (suy giảm nhận thức nhẹ và suy giảm nhận thức chủ quan), cũng như để tiếp tục duy trì sự cải thiện đó. Nó cũng là lời chỉ dẫn giúp 75 triệu người Mỹ mang gen ApoE4 có thể thoát khỏi định mệnh đã được định sẵn trong ADN của họ.

Phác đồ điều trị nhằm đạt được những mục tiêu này đã dẫn đường cho nghiên cứu khoa học đầu tiên trong toàn bộ công trình

nghiên cứu – được đăng báo vào năm 2014(*). Bài báo có nói về kết quả quay ngược tiến trình suy giảm nhận thức ở 9 trong số 10 bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer hoặc các bệnh tiền thân của nó, nhờ vào phác đồ điều trị tích hợp nhiều yếu tố được điều chỉnh theo từng người, dựa trên hàng thập kỷ nghiên cứu của chúng tôi về khía cạnh sinh học thần kinh của bệnh Alzheimer. Với tên gọi ReCODE(**), viết tắt của cụm từ "đảo ngược sự suy giảm nhận thức" (reversal of cognitive decline), phác đồ này không chỉ giúp đảo ngược suy giảm nhận thức ở bệnh Alzheimer và tiền Alzheimer – một việc không ai nghĩ là có thể – mà còn cho phép bệnh nhân duy trì sự cải thiện đó.

(*) *Ba bài báo khoa học sau đó (vào năm 2015 và 2016) đã khẳng định nghiên cứu đầu tiên.*

(**) *Phương pháp ban đầu được gọi là MEND, viết tắt của "sự tăng cường chuyển hóa đối với quá trình thoái hóa thần kinh" (metabolic enchancement for neurodegeneration). Nhưng hiện nay MEND đã lỗi thời và được thay thế bằng phương thức ReCODE nâng cao hơn.*

Khi tôi viết những dòng này, bệnh nhân đầu tiên được điều trị với ReCODE đã theo phác đồ được 5 năm, vẫn duy trì được nhận thức lành mạnh ở tuổi 73, đi du lịch khắp thế giới và làm việc toàn thời gian. Khi chúng tôi mở rộng phạm vi công việc của nhóm với hàng trăm bệnh nhân, thực tế đã chứng tỏ trường hợp trên không phải là cá biệt.

Sau khi xuất bản nghiên cứu năm 2014, chúng tôi đã nhận được hàng ngàn email, cuộc gọi và sự viếng thăm của nhiều bác sĩ, nhân viên y tế, bệnh nhân và gia đình của họ từ khắp các khu vực như Mỹ, Anh, Úc, châu Á, châu Âu, và Nam Mỹ. Họ muốn học hỏi nhiều hơn nữa về phác đồ đã được chứng minh là thành công này.

Tạp chí đã xuất bản nghiên cứu này có tên là Aging. Người của tạp chí đã gọi điện thông báo với chúng tôi rằng, trong số hàng ngàn bài báo khoa học mà tạp chí đã xuất bản trong những năm qua, bài báo của chúng tôi nằm trong số hai bài dẫn đầu – và vì thế nằm ở mức bách phân vị(*) 99,99 trong hệ thống đo lường tầm ảnh hưởng và mức độ quan tâm đối với bài báo.

(*) *Một chủ thể thuộc mức bách phân vị thứ 99,99 trong một tập hợp hoặc bảng xếp hạng nghĩa là chủ thể đó được xếp hạng cao hơn 99,99% các thành phần còn lại trong tập hợp/bảng xếp hạng.*

Trong bài báo khoa học đầu tiên đó, tôi không mô tả từng bước chi

tiết của phác đồ (tạp chí khoa học có giới hạn số trang cho mỗi bài báo). Tôi sẽ làm điều đó trong quyển sách này. Tôi sẽ kể lại chi tiết cách tôi đã phát triển ReCODE và giải thích nền tảng khoa học của nó. Trong phần phụ lục, tôi liệt kê các nguồn thực phẩm, dưỡng chất bổ sung và các thành phần khác của chương trình ReCODE kèm đường dẫn giới thiệu đến các bác sĩ chuyên khoa và những chuyên gia khác trong lĩnh vực y học có chuyên môn về mảng bệnh này. Họ có thể giúp bạn củng cố cuộc sống cá nhân của mình, hoặc là cuộc sống người thân yêu của bạn.

Không có gì quan trọng hơn là tạo nên sự khác biệt trong cuộc sống của các bệnh nhân. Đó là thứ đã dẫn dắt tôi trong hàng thập kỷ tìm kiếm cách phòng ngừa và đảo ngược bệnh Alzheimer. Nếu có nhiều người áp dụng phác đồ ReCODE, mỗi người sẽ giúp đỡ được nhiều người khác ngoài việc giúp ích cho chính họ. Bởi lẽ, cứ 9 người dân Mỹ từ 65 tuổi trở lên lại có 1 người bị mắc Alzheimer, tương ứng với con số 5,2 triệu người tại thời điểm tôi đang viết cuốn sách này. Trong khi đó, thế hệ sinh vào giai đoạn bùng nổ dân số từ thập niên 40 đến thập niên 60 đang già đi, đe dọa mang đến một cơn sóng thần bệnh Alzheimer đủ để làm phá sản hệ thống bảo hiểm quốc gia Medicare và Medicaid, đồng thời làm quá tải cơ sở vật chất của hệ thống chăm sóc y tế dài hạn của quốc gia.

Chưa bàn đến chi phí y tế, căn bệnh tàn nhẫn này sẽ ảnh hưởng đến hàng chục triệu gia đình có người thân đang bị căn bệnh hủy hoại cuộc sống. Đến năm 2050, trên toàn thế giới dự kiến sẽ có 160 triệu người mắc bệnh Alzheimer. Điều này khiến cho việc phòng ngừa và điều trị trở nên cấp bách hơn bao giờ hết. Qua việc chứng kiến hàng trăm bệnh nhân đã chiến thắng căn bệnh suy giảm nhận thức – mặc dù y học từng cho rằng việc hồi phục này là điều không thể – tôi đã bị thuyết phục rằng phòng ngừa và điều trị Alzheimer không còn là chiếc bánh vẽ trong phim viễn tưởng nữa. Ngay trong thời đại này, chúng ta đã biết cách thức thực hiện điều đó.

Đây là hàm ý của tôi khi nói rằng nếu có nhiều người áp dụng ReCODE, hệ quả đem lại sẽ có tác động xuyên quốc gia và trên toàn thế giới, giúp cắt giảm hàng tỷ đô la chi phí y tế mỗi năm, ngăn ngừa nguy cơ vỡ quỹ bảo hiểm y tế, giảm gánh nặng toàn cầu liên quan đến bệnh sa sút trí tuệ và giúp kéo dài tuổi thọ. Tất cả những điều đó đều khả thi.

Cuối cùng, đây là những tin tức tốt lành đầu tiên về bệnh Alzheimer và sẽ không dừng lại ở đó. Đây là trang sử mới của niềm vui, của phúc lành khi bạn có thể quay lại với cuộc sống

thường ngày. Ở phần sau, bạn sẽ đọc được chia sẻ từ một trong những bệnh nhân. Bệnh nhân này cho biết ông đã nghĩ về tương lai, một lần nữa có thể nói chuyện với các cháu của mình. Một người khác lại nói rằng, trí nhớ của bà ấy đã cải thiện hơn so với tình trạng cũ đã kéo dài suốt 30 năm qua. Không chỉ vậy, vợ của một nhạc công cho biết, khả năng chơi ghita của chồng cô đã hồi phục. Hay cô con gái của một bệnh nhân khác nói, mẹ cô ấy (người đã dần dần mất trí qua mỗi lần cô từ trường đại học về thăm nhà) nay đã trở lại là một phần của gia đình. Điều mà bạn đọc được ở đây là khởi đầu của một thế giới đã thay đổi, một khởi đầu cho sự lụi tàn của bệnh Alzheimer.

Sau đây là nội dung của các chương sau:

Từ **Chương 2** đến **Chương 6**, tôi sẽ nói về cuộc hành trình khoa học giúp phát minh ra phác đồ ReCODE. Các chương này sẽ mô tả những khám phá khoa học đóng vai trò nền tảng cho phác đồ điều trị — về bản chất và điểm xuất phát của bệnh Alzheimer, cũng như lý do tại sao bệnh Alzheimer lại phổ biến đến vậy.

Đây là những khám phá ủng hộ cho phương pháp tiếp cận có hiệu quả đầu tiên — giúp phòng ngừa suy giảm nhận thức, xác định các yếu tố chuyên hóa và gia tăng nguy cơ mắc bệnh, đồng thời đảo ngược sự suy giảm nhận thức nếu nó đã bắt đâu.

Bên cạnh đó, có những khám phá thách thức niềm tin cố hữu khi nhắc tới bệnh Alzheimer: chúng chứng tỏ rằng căn bệnh tàn khốc này là kết quả của một quá trình thích nghi vốn có tính lành mạnh và bình thường của não, nay diễn ra quá mức kiểm soát. Điều này có nghĩa là khi bộ não chịu các tác nhân chấn thương, nhiễm trùng và các tổn thương khác (tôi sẽ giải thích nhiều loại tác nhân ở phần sau), nó sẽ phản ứng lại để bảo vệ chính nó. Cơ chế phòng vệ này bao gồm việc sản sinh phân tử amyloid có liên quan đến Alzheimer.

Đúng vậy! Bạn không nhìn lầm đâu — các mảng amyloid mà ai cũng muốn tống khứ ra khỏi cơ thể vốn dĩ là một phần của phản ứng bảo vệ cơ thê. Nên không có gì ngạc nhiên khi việc cố gắng loại bỏ các mảnh amyloid này chẳng mang lại lợi ích nào cho các bệnh nhân Alzheimer.

Do đó, trái ngược với niềm tin cô hữu hiện nay, cái mà người ta gọi là bệnh Alzheimer thực ra là một đáp ứng bảo vệ có liên quan chuyên biệt đến ba quá trình khác nhau: sự viêm, nồng độ các chất dinh dưỡng và những phân tử nâng đỡ synapse khác thiếu

tối ưu, cùng với sự phơi nhiễm độc chất.

Tôi sẽ nói nhiều hơn về những quá trình đó trong **Chương 6**. Còn bây giờ, hãy để tôi nhấn mạnh một thông điệp giản đơn: việc nhận ra bệnh Alzheimer có thể biểu hiện theo ba phân nhóm (tuýp) riêng biệt (và thường là có sự kết hợp giữa những phân nhóm đó) đã tác động sâu đậm đến cách chúng ta lượng giá, phòng ngừa và điều trị bệnh. Khám phá đó cho phép ta điều trị tốt hơn các dạng bệnh nhẹ như suy giảm nhận thức nhẹ và suy giảm nhận thức chủ quan, trước khi nó tiến triển đến bệnh Alzheimer toàn phát.

Trong **Chương 7**, bạn sẽ tìm hiểu về các xét nghiệm giúp nhận diện điều gì đang gây suy giảm nhận thức cho bạn hoặc khiến bạn có nguy cơ bị bệnh — nghĩa là bạn đã hoặc sẽ mắc Alzheimer như thế nào. Những bài kiểm tra này là bước cần thiết, bởi vì có rất nhiều yếu tố góp phần làm suy giảm nhận thức cho người này, nhưng nhiều khả năng sẽ khác với những yếu tố đã ảnh hưởng lên người khác. Những bài kiểm tra đó sẽ tạo một hồ sơ thông tin chuyên biệt cho bạn, để xem yếu tố nào có thê giải quyết nhằm tối ưu hóa quá trình cải thiện nhận thức. Bạn sẽ hiểu được lý do đẳng sau mỗi xét nghiệm — nghĩa là, bằng cách nào các chỉ số sinh lý đo được đã góp phần vào chức năng của não và triệu chứng của bệnh Alzheimer. **Chương 7** tóm tắt các xét nghiệm liên quan việc "nội soi tầm soát nhận thức" và giải thích các nguyên lý đẳng sau, giúp hướng dẫn hành động.

Chương 8 và **Chương 9** giải thích những việc cần làm, tương ứng với các kết quả xét nghiệm của bạn. Các chương này thảo luận về những nguyên tắc nền tảng để đảo ngược tiến trình suy giảm nhận thức và giảm nguy cơ sa sút cho tương lai: quá trình viêm/nhiễm trùng, sự đề kháng insulin, tình trạng thiếu hụt dinh dưỡng và nội tiết tố, hiện trạng phơi nhiễm độc chất cùng với sự thay thế và bảo vệ các synapse não bị mất hoặc rối loạn chức năng.

Đây không phải là cách tiếp cận "một khuôn mẫu cho tất cả". Phiên bản phác đồ ReCODE dành cho mỗi người đều được cá nhân hóa, dựa trên các kết quả kiểm tra của họ: phiên bản của bạn sẽ khác với những người khác, vì nó đã được điều chỉnh nhằm tối ưu hóa với tình trạng sinh lý riêng của cơ thể bạn. Dĩ nhiên, sự thật là ReCODE có hiệu quả trong phòng ngừa và đảo ngược suy giảm nhận thức đã khiến nó trở nên độc nhất và mới lạ. Tuy nhiên, điều quan trọng không kém là nó vẫn tập trung vào nguyên tắc điều trị cá thê hóa.

Từ **Chương 10** đến **Chương 12**, tôi sẽ giải thích chìa khóa để đạt được kết quả điều trị tốt nhất và cách duy trì sự cải thiện đó. Những chương này mang lại những giải pháp thay thế, không chỉ giúp bạn đảo ngược sự suy giảm nhận thức, mà còn giải quyết các câu hỏi và chỉ trích liên quan trực tiếp đến cách tiếp cận này.

Kể từ khi y học "hiện đại" ra đời vào thế kỷ 19, các bác sĩ đã được đào tạo để chẩn đoán bệnh – ví dụ, tăng huyết áp, suy tim sung huyết hoặc viêm khớp – và để kê một toa thuốc chuẩn dành-cho-tất-cả-mọi- người, chẳng hạn như thuốc giảm huyết áp dành cho bệnh tăng huyết áp. Điều đó đang từ từ thay đổi, chẳng hạn qua các liệu pháp điều trị chính xác đối với bệnh ung thư, trong đó bác sĩ lựa chọn thuốc tùy vào kết quả xét nghiệm đặc tính di truyền khối u của bệnh nhân.

Lực đẩy cho nền y học cá thể hóa có thể đưa chúng ta đến gần hơn khía cạnh cốt lõi của Đông y như TCM (Traditional Chinese Medicine – Y học Cổ truyền Trung Hoa) và y học cổ truyền Ayurvedic của Ấn Độ. Mặc dù các thầy lang xưa thuộc trường phái y học chữa lành không nhận thức được một cách chi tiết khía cạnh sinh học phân tử của các căn bệnh, nhưng họ lại là các chuyên gia trong việc điều trị toàn diện cho cơ thể thay vì chỉ tập trung vào một "bệnh" đơn lẻ như tăng huyết áp.

Nền y học mới – y học thế kỷ 21 – kết hợp những tinh hoa của phương pháp tiếp cận phương Tây hiện đại với phương Đông truyền thống. Nó kết hợp những hiểu biết về cơ chế phân tử với kiến thức tổng thể về con người. Điều này cho phép chúng ta đi xa hơn việc đặt câu hỏi đơn giản về *"Vấn đề gì?"*, mà thay vào đó là câu hỏi *"Tại sao vấn đề lại sinh ra?"*. Trong việc phòng ngừa và điều trị bệnh Alzheimer, việc đặt câu hỏi *"Tại sao"* làm cho mọi thứ khác biệt hẳn.

Nghiên cứu mà các đồng nghiệp và tôi đã tiến hành trong phòng thí nghiệm còn bổ sung thêm một ý: không ai đáng phải chết vì bệnh Alzheimer. Để tôi nhấn mạnh lần nữa: Không ai đáng phải chết vì bệnh Alzheimer! Để đạt được điều này, chúng ta – các bác sĩ và bệnh nhân – cần cập nhật cách thực hành y khoa từ nền y học thế kỷ 20 sang y học thế kỷ 21, đồng thời cần chủ động chăm sóc sức khỏe trí tuệ và sức khỏe chung của mình.

Những quyển sách về khoa học trong y khoa thường được cho là khô khan, liệt kê các "dữ kiện thực tế" khách quan như kiểu văn bản được bình duyệt bởi người trong ngành và chứng thực bởi các chuyên gia. Vì thế, tôi rất mong cuốn sách này sẽ không khô khan

như vậy.

Như lịch sử đã chứng minh, hết lần này qua lần khác một cách rất thường xuyên, các dữ kiện, tri thức mà cộng đồng khoa học nói chung và lĩnh vực y sinh nói riêng chấp nhận, tán thành và tuyên truyền như thánh kinh cuối cùng hóa ra lại không chính xác (Ví dụ kinh điển: trẻ sơ sinh không biết đau, viêm loét gây nên bởi stress, liệu pháp hormone thay thế cho phụ nữ hậu mãn kinh giúp ngăn ngừa bệnh tim mạch, vân vân và vân vân). Lĩnh vực các bệnh lý thoái hóa thần kinh cũng không thoát khỏi sự ảnh hưởng sâu sắc và tàn phá của các giáo điều cố hữu trong chính ngành này. Tùy vào việc bạn hỏi chuyên gia nào và hỏi vào lúc nào, câu trả lời nhận được có thể là bệnh Alzheimer do gốc tự do gây ra, hoặc do sự gắn kết phân tử kim loại, hoặc do các protein gấp sai cấu trúc, hoặc do bệnh đái tháo đường ảnh hưởng lên não, hoặc do protein tau, hoặc do các tác động khác tương tự cơ chế gột rửa...

Chà, danh sách này cứ thế kéo dài. Đơn giản là chúng ta chưa có sự đồng thuận. Hơn nữa, không có giả thuyết hiện hành nào giải thích được tất cả các dữ liệu đã được công bố, chứa trong hơn 50.000 trang các bài báo khoa học. Còn gì đáng ngạc nhiên hơn nữa khi bệnh Alzheimer đang tác động đến 45 triệu trong số 325 triệu người Mỹ hiện nay?

Đó là lý do tôi muốn tìm hiểu nguyên nhân gây bệnh, bản chất căn bệnh, quá trình thoái hóa thần kinh xảy ra đằng sau nó, những cách tiếp cận có phần quá đơn giản đã được dùng để điều trị bệnh, khía cạnh tài chính và chính trị đằng sau những quyết định được đưa ra, và cả hàng triệu bệnh nhân đang héo mòn dần ngoài kia.

Là các bác sĩ, chúng tôi e ngại rằng xúc cảm và đam mê có thể tác động đến những quyết định y khoa mình đưa ra, và khiến chúng tôi mất đi tính khách quan. Đây là mối quan tâm chính đáng. Tuy nhiên, bất cứ ai làm trong lĩnh vực Alzheimer – những người đang chứng kiến sự đau khổ và tuyệt vọng mà nó gây ra – đều có thể kết luận hợp lý rằng *sự lãnh đạm* cũng tác động không kém đến các quyết định hằng ngày của chính chúng ta.

Có phải xã hội của chúng ta đã trở thành một xã hội thờ ơ đối với bi kịch do sa sút trí tuệ gây ra? Có phải chúng ta đã từ bỏ trước khi cố gắng hết sức để tìm ra giải pháp? Có phải chúng ta đã quá vội vàng khi kết luận rằng những bộ óc thiên tài (từng phát minh ra phương pháp mổ bắc cầu mạch vành, thuốc kháng sinh, phương

pháp lọc huyết tương, chân tay giả, tế bào gốc và phương pháp ghép tạng) hoàn toàn vô dụng trong cuộc chiến chống lại bệnh Alzheimer? Có phải chúng ta, những bác sĩ và nhà khoa học, cũng chính là những tù nhân của định kiến y khoa khi tập trung hoàn toàn vào các cách tiếp cận đơn trị liệu, một-liệu-pháp-dùng-cho-tất-cả-mọi-người đối với bệnh Alzheimer bất kể nó đã thất bại bao nhiêu lần đi nữa?

Tôi hy vọng là không, bởi vì nếu nhu cầu thực sự là mẹ của phát minh thì có lẽ niềm đam mê là cha của nó.

Chương 2
Bệnh nhân số không

Mọi người có thể từng nghe chuyện ai đó chiến thắng bệnh ung thư, nhưng chưa ai từng nghe chuyện ai đó chiến thắng bệnh Alzheimer.

Tôi sẽ kể bạn nghe về Kristin.

Kristin đã từng tự tử. Nhiều năm trước, cô từng thất vọng khi chứng sa sút trí tuệ của mẹ cô ngày càng trượt dốc. Điều này buộc bà phải vào nhà dưỡng lão. Bà thậm chí còn không nhận ra các thành viên trong gia đình, chứ đừng nói đến khả năng chăm sóc cho bản thân. Kristin đã chịu đựng căn bệnh của mẹ mình – một người phụ nữ 62 tuổi khi bà bắt đầu sa sút và diễn tiến tới bệnh Alzheimer trong 18 năm. Cuối cùng, chỉ còn một mình Kristin phải chịu đựng, vì mẹ cô đã không còn nhận thức được thế giới xung quanh nữa.

Khi Kristin 65 tuổi, chính cô cũng bắt đầu gặp phải các vấn đề về chức năng nhận thức. Cô đã bị lạc khi lái xe trên đường cao tốc, không thể nhớ ra nơi mà cô đã rời đi hay nơi muốn đến, thậm chí là trên cả những tuyến đường quen thuộc. Cô không còn đảm nhiệm được việc phân tích dữ liệu – phần việc quan trọng trong công việc của mình – hoặc tổ chức, chuẩn bị các báo cáo kịp thời được nữa. Vì không thể nhớ những con số, cô phải viết ra giấy, thậm chí chỉ với bốn con số, chưa nói đến số điện thoại. Cô gặp khó khăn khi phải nhớ lại những gì đã đọc. Khi đọc đến cuối một trang sách, cô phải quay lại đoạn đầu trang. Bất đắc dĩ, Kristin đã chuẩn bị để từ chức. Cô bắt đầu nhầm lẫn ngày càng thường xuyên hơn, thường gọi sai tên thú cưng và phải đi tìm công tắc đèn trong nhà của chính mình mặc dù cô đã bật và tắt chúng nhiều năm trời.

Giống như nhiều người khác, Kristin cố gắng phớt lờ những triệu

chứng này. Nhưng các triệu chứng ngày càng tồi tệ hơn. Sau hai năm nhận thức bị suy giảm không phanh, cô đến tham vấn bác sĩ của mình. Bác sĩ thông báo với cô rằng cô đang dần mất trí nhớ giống như căn bệnh của mẹ mình và ông không thể giúp gì cho cô. Ông ấy ghi "có vấn đề trí nhớ" lên bệnh án của cô, vì vậy cô không thể mua bảo hiểm chăm sóc lâu dài. Cô đã được soi đáy mắt, kết quả cho thấy hình ảnh amyloid liên quan đến bệnh Alzheimer. Cô nhớ lại nỗi kinh hoàng khi chứng kiến cảnh mẹ mình bị sa sút trí tuệ, suy nghĩ về việc phải sống với quá trình tiến triển của chứng suy giảm trí nhớ mà không có sự chăm sóc lâu dài, ám ảnh cả về việc căn bệnh hiện chưa có cách điều trị. Cô quyết định tự tử.

Cô đã gọi cho người bạn thân nhất của mình là Barbara và giải thích: "Mình đã chứng kiến những điều mà mẹ đã phải trải qua khi căn bệnh kéo dài, mình không cho phép điều đó xảy ra với mình". Khi nghe Kristin nói vậy, Barbara cảm thấy hoảng sợ. Nhưng không giống những lần trước (những lần Barbara nghe tin bạn mình là nạn nhân của bệnh mất trí nhớ), lần này Barbara nảy ra một ý tưởng. Cô kể với Kristin về một nghiên cứu cô từng nghe và đề nghị rằng thay vì kết liễu cuộc đời, Kristin hãy chịu khó vượt qua quãng đường hàng nghìn ki-lô-mét để tới "Viện nghiên cứu về lão hóa Buck" ở phía bắc thành phố San Francisco. Vào năm 2012, Kristin đã đến gặp tôi.

Chúng tôi đã nói chuyện nhiều tiếng đồng hồ. Khi đó, tôi không thể đưa ra bất cứ lời đảm bảo hay câu chuyện minh họa nào, cũng chưa có bệnh nhân nào chính thức áp dụng cách thức điều trị mà chúng tôi có. Lúc ấy, tôi không có gì ngoài các sơ đồ, lý thuyết và dữ liệu thu được từ nghiên cứu trên chuột biến đổi gen.

Thực tế là Barbara đã quá vội vàng khi bảo Kristin đến viện nghiên cứu này. Tồi tệ hơn nữa, phác đồ điều trị mà tôi phát triển đã bị từ chối tiến hành thử nghiệm lâm sàng lần đầu tiên. Ban xét duyệt cảm thấy nó "quá phức tạp". Họ chỉ ra rằng, những thử nghiệm dạng này chỉ dùng để kiểm tra một loại thuốc hoặc một can thiệp duy nhất, không phải toàn bộ chương trình (à, ước gì các bệnh tật đều chỉ đơn giản như thế). Vì vậy, tất cả những gì tôi có thể làm là cân nhắc kỹ lưỡng từng phần của phác đồ này và khuyên Kristin mang chúng đến gặp bác sĩ của cô tại địa phương, hỏi xem liệu ông ấy có thể hỗ trợ cô thực hiện phác đồ không. Cô đã làm như vậy và bắt đầu áp dụng phác đồ mà sau này chúng tôi đặt tên là ReCODE.

Ba tháng sau, Kristin gọi điện cho tôi từ số máy bàn ở nhà, cô nói cô không thể tin nổi trước những thay đổi về chức năng tâm thần

của mình. Cô đã có thể làm việc toàn thời gian trở lại, có thể lái xe mà không bị lạc, có thể nhớ số điện thoại mà không gặp khó khăn. Cô cảm thấy tình trạng hiện tại của mình tốt hơn những năm trước.

Khi đặt điện thoại xuống, điều đầu tiên ập vào đầu tôi là nhiều thập kỷ nghiên cứu; là vô số giờ làm việc với bảng trắng, nhân viên phòng thí nghiệm và đồng nghiệp; là rất nhiều cuộc đấu tranh nội tâm về từng chi tiết trong giả thuyết và cách tiếp cận điều trị. Tất cả những điều này không vô ích, chúng chỉ ra rằng chúng tôi đã đi đúng hướng. Dĩ nhiên, Kristin chỉ là một người – như cách mọi người hay bông đùa "cỡ mẫu nghiên cứu bằng một" – chúng tôi cần kết quả tương tự với hàng nghìn người và cuối cùng là hàng triệu người.

Tôi nhớ một bác sĩ đã nói với bệnh nhân của ông ấy: "Trường hợp của anh là một giai thoại hy hữu, nó không có ý nghĩa thống kê". Bệnh nhân đáp lại thế này: "Gia đình tôi nói rằng tôi có ý nghĩa quan trọng với họ. Với lại, tôi đã khỏe trở lại. Thế nên, tôi không quan tâm đến mấy con số thống kê". Thật vậy! Mọi thay đổi quan trọng đều phải bắt đầu từ đâu đó, mỗi phương thức tiếp cận thành công đều phải bắt đầu từ những Bệnh nhân Số Không, và Kristin chính là Bệnh nhân Số Không đó.

Kristin từng tâm sự với một thành viên trong gia đình: "Anh có biết em bị mắc bệnh Alzheimer không?". Người đó nói: "Tất nhiên rồi, chuyện này rõ ràng mà. Anh chỉ không muốn nhắc lại bất cứ điều gì về nó. Anh không muốn khiến em cảm thấy tồi tệ".

Năm Kristin 73 tuổi, cô đã điều trị theo phác đồ ReCODE được 5 năm. Cô ấy vẫn làm việc toàn thời gian, đi thăm thú khắp thế giới và vẫn không tái phát triệu chứng gì. Hơn nữa, cô đã tạm ngừng điều trị bốn lần, dù chỉ trong một khoảng thời gian ngắn vì nhiều lý do (có khi do một đợt nhiễm virus ngắn, có khi do hết vài loại thuốc, có khi do du lịch). Mỗi lần ngừng điều trị, chức năng nhận thức của cô lại bắt đầu suy giảm. Nhưng khi cô quay trở lại với ReCODE, mọi việc trở lại bình thường.

Thời điểm tôi và các đồng nghiệp bắt đầu một nghiên cứu làm tiền đề cho ReCODE vào năm 1989, những giáo điều về bệnh Alzheimer đã có một chỗ đứng chắc chắn. Theo giả thuyết chiếm ưu thế từ những năm 80, bệnh này là do những khối hoặc mảng amyloid gây ra. Đây vốn là các phân tử protein dính lại với nhau, chặn ở khoảng không gian giữa các tế bào thần kinh. Bởi vì những vùng này (hay còn gọi là các tiếp hợp thần kinh – synapse) là nơi

các tế bào thần kinh liên lạc với nhau, nên tổn thương gây ra bởi các mảng amyloid kết dính này dẫn tới hậu quả nặng nề: làm mất chức năng của các synapse.

Mảng amyloid là một trong những sự tồn tại bất thường mà chuyên gia giải phẫu bệnh thần kinh, bác sĩ Aloysius Alzheimer (1864-1915) đã quan sát được khi khám nghiệm bộ não bệnh nhân đầu tiên mà ông chẩn đoán là mắc chứng lú lẫn trước tuổi già, như ông đã mô tả vào năm 1916 (Điểm bất thường còn lại là sự dư thừa một lượng lớn búi sợi protein dài gọi là protein tau, nhưng tầm quan trọng của các búi sợi thần kinh này đã bị lu mờ bởi sự tập trung vào các mảng amyloid). Sự áp đảo của giả thuyết về mảng amyloid đã dẫn đến tâm lý hùa theo số đông. Nhiều hợp chất thử nghiệm được phát triển để điều trị Alzheimer đều hoạt động theo cùng một cách là tìm cách bắt giữ các mảng amyloid (hoặc trong vài trường hợp là nhắm vào phân tử amyloid trước khi chúng kết dính thành mảng) và cố gắng loại bỏ chúng.

Các nhà khoa học tại các trung tâm y khoa, các trường đại học, các công ty công nghệ sinh học và dược phẩm đã phát hiện hàng trăm hợp chất giúp thải trừ amyloid. Khi thí nghiệm trên động vật, điểm số của các thuốc này đầy hứa hẹn. Đây là lý do các gã khổng lồ trong ngành dược như công ty Eli Lily hay Biogen đã chi hàng tỷ đô la để thử nghiệm thuốc trên bệnh nhân trong các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng.

Tôi không cần phải vòng vo hay ước lượng khi nói với bạn về việc có bao nhiêu phần trăm trong số hơn 200 thuốc đã thử nghiệm chứng tỏ đủ độ an toàn và hiệu quả trong các thử nghiệm lâm sàng – hiệu quả ở đây nghĩa là tình trạng bệnh nhân ngừng xấu đi, thậm chí hơn như thế, đảo ngược tiến trình bệnh Alzheimer – để được chấp thuận bởi Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA). Đó là con số 0 tròn trĩnh. Do đó, theo Hiệp hội Alzheimer, không có thuốc nào "có thể chữa được Alzheimer hoặc ngăn chặn sự diễn tiến của nó".

Dĩ nhiên, tất cả những thất bại này đã dấy lên nghi ngờ về những giáo điều trọng tâm trong các nghiên cứu về Alzheimer, gọi là giả thuyết dòng thác amyloid. Giả thuyết này phát biểu rằng amyloid đóng vai trò trung tâm trong bệnh Alzheimer, tương tự với quan điểm cho rằng một đám tế bào khối u có vai trò trung tâm trong bệnh ung thư – nó không giúp bạn biết được lý do tại sao các mảng amyloid lại xuất hiện, chức năng bình thường của nó là gì hoặc làm sao ngăn ngừa căn bệnh. Điều quan trọng nhất là, nó không cho bạn biết bệnh Alzheimer thực sự là gì!

Không ngạc nhiên khi kết quả ban đầu của Kristin và một vài bệnh nhân áp dụng ReCODE kéo theo một loạt các yêu cầu cung cấp thêm thông tin từ các bác sĩ, bệnh nhân và thân nhân. Những kết quả này cũng dấy lên sự hoài nghi mãnh liệt, bởi vì chúng như tạt gáo nước lạnh vào những giáo điều đã tồn tại lâu nay là không cách gì ngăn cản, làm chậm hoặc đảo ngược sự tiến triển bệnh Alzheimer – ít nhất là "không" cho tới khi loại thuốc thần tiên đầu tiên xuất hiện, nhưng chắc chắn cũng không thể là thứ gì đó giống như một chương trình can thiệp sâu rộng kiểu ReCODE.

Thời điểm tôi viết cuốn sách này, số lượng bệnh nhân điều trị thành công với ReCODE đã trên 200 người, và ngày càng nhiều chuyên gia y tế sử dụng nó thành công cho những bệnh nhân của họ.

Từ năm 2016, tôi đã đào tạo cho khoảng 450 bác sĩ, bác sĩ chuyên khoa tâm - thần kinh, điều dưỡng, chuyên viên sức khỏe, chuyên gia dinh dưỡng trị liệu đến từ 7 nước khác nhau và khắp Hoa Kỳ về cách tiếp cận này.

Một tin thậm chí còn đáng khích lệ hơn là ngày càng nhiều các nhà khoa học thần kinh và bác sĩ lâm sàng bắt đầu nhận ra rằng bệnh Alzheimer không giống với những gì chúng ta đã từng nghĩ về nó. Căn bệnh mà chúng ta gọi là bệnh Alzheimer thực ra là kết quả của một đáp ứng bảo vệ trong não, hơn là quá trình xảy ra do sự tích tụ những mảng amyloid dính lại với nhau (hay các búi sợi thần kinh).

Điều này đáng được lặp lại lần nữa: Bệnh Alzheimer không phát sinh vì não khiếm khuyết chức năng trong quá trình phát triển của nó! Bệnh này không giống với bệnh ung thư, xảy ra khi một đột biến gen (do di truyền hoặc tự phát trong quá trình sống) làm một tế bào và tất cả các thế hệ con cháu của nó tăng sinh không kiểm soát tại một cơ quan nào đó trong cơ thể. Alzheimer cũng không giống bệnh viêm khớp dạng thấp và các bệnh miễn dịch khác vốn xảy ra khi hệ thống miễn dịch kích hoạt các tế bào của chính cơ thể và tấn công chúng. Trong những bệnh này và nhiều bệnh khác, có một thứ gì đó không hoạt động tốt và gây nguy hiểm: cơ bản là hệ sinh lý không hoạt động đúng như kỳ vọng.

Bệnh Alzheimer thì khác. Như tôi đã giải thích chi tiết ở Chương 4, một trong những khám phá quan trọng xuất phát từ phòng thí nghiệm của tôi là bệnh Alzheimer phát sinh khi não bộ phản ứng theo cách bình thường trước mối đe dọa nào đó. Tại sao sự tiến hóa đem đến cho chúng ta một bộ não có cách vận hành như thế?

Bởi vì trong hầu hết các trường hợp, cách phản ứng với mối đe dọa bên ngoài này đã thành công. Bộ não đánh bại các mối đe dọa và tiếp tục hoạt động tốt. Vấn đề chỉ xuất hiện khi các mối đe dọa này xảy ra mãn tính, với số lượng nhiều, dai dẳng và mãnh liệt. Trong tình huống này, sự bảo vệ mà não bộ tạo ra cũng nhiều, kéo dài, mãnh liệt, liên tục không kém – nhiều đến nỗi các cơ chế bảo vệ này vượt quá giới hạn và trở thành gây hại. Cụ thể hơn, bệnh Alzheimer là những gì xảy ra khi não bộ cố gắng bảo vệ chính nó khỏi ba mối đe dọa do độc chất và chuyển hóa sau:

◆ Viêm (do nhiễm trùng, chế độ ăn hoặc các nguyên nhân khác);

◆ Sự sụt giảm và thiếu hụt các chất dinh dưỡng hỗ trợ, hormone và các phân tử bảo vệ não bộ khác;

◆ Các chất độc như các kim loại và độc tố sinh học (chất độc do các vi sinh vật tạo ra, ví dụ như nấm mốc).

Trong Chương 6, tôi sẽ giải thích chi tiết cách thức mà chúng tôi khám phá ra việc ba nhóm mối đe dọa này – mỗi nhóm trong đó gồm hàng tá yếu tố góp phần – đã kích hoạt đáp ứng bảo vệ trong não. Tôi sẽ đề cập đến cơ chế hoạt động của ba nhóm yếu tố đe dọa này và lý do vì sao đáp ứng tạo amyloid mà chúng gây ra lại độc hại với các synapse của não. Còn hiện tại, hãy cho phép tôi nói một cách đơn giản rằng bệnh Alzheimer có nguồn căn từ các quá trình xảy ra khi não bộ đấu tranh để tự bảo vệ mình chống lại sự viêm, để tiếp tục hoạt động mặc dù thiếu hụt các hợp chất có lợi hoặc để chống lại sự xâm nhập của các chất có hại.

Một khi chúng ta nhận ra điều đó, cách tối ưu để ngăn chặn và điều trị bệnh trở nên rõ ràng. Đó là xác định bộ não đang phải phòng vệ trước yếu tố nào trong nhiều yếu tố góp phần vào ba nhóm nguy cơ đe dọa, loại bỏ yếu tố chuyên biệt đó và giúp bộ não chống lại những yếu tố tấn công còn lại.

Điều này có nghĩa là: để đảo ngược sự suy giảm nhận thức trong các thể bệnh suy giảm nhận thức chủ quan, suy giảm nhận thức nhẹ hoặc bệnh Alzheimer (và cũng có thể ở các dạng mất trí nhớ khác như bệnh thể Lewy), ta cần loại bỏ các yếu tố này – tốt nhất là loại bỏ tất cả nguy cơ góp phần trong cả ba nhóm mối đe dọa – những thứ đang khiến não bộ của chúng ta chống lại chính nó bằng cách tạo ra amyloid nhằm đáp ứng sự bảo vệ. Sau khi loại bỏ ba mối đe dọa này, bước tiếp theo là loại bỏ amyloid. Một khi đã loại trừ được các yếu tố kích thích sự sản xuất amyloid và cả các amyloid đã được sản xuất, bạn cần khôi phục lại các synapse bị

phá hủy.

Nếu tất cả những điều kể trên làm bạn nghĩ rằng không thể tạo ra một-phác-đồ-cho-tất-cả để điều trị chứng suy giảm nhận thức chủ quan, suy giảm nhận thức nhẹ và bệnh Alzheimer thì bạn đã đúng rồi đấy. Bởi vì chúng ta rất dễ bị tổn thương bởi mỗi yếu tố kích hoạt và không có cách nào nhận biết yếu tố nào (hoặc là hai hay ba yếu tố cùng lúc) có thể tấn công bộ não của mình, điều quan trọng là giảm thiểu cơ hội gây hại của cả ba nhóm yếu tố – quá trình viêm, thiếu các chất bảo vệ và tiếp xúc với các chất độc thần kinh.

Nếu bạn đã mắc bệnh suy giảm nhận thức chủ quan, suy giảm nhận thức nhẹ hay Alzheimer, điều quan trọng là phải xác định bạn đang thuộc tuýp bệnh nào trong ba nhóm mối nguy cơ nói trên, bởi vì mỗi loại có cách điều trị tối ưu riêng. Trên thực tế, mỗi ca bệnh lại cần một phương pháp điều trị tối ưu, cá thể hóa tương ứng.

Vì lý do này, việc ngăn chặn và đảo ngược một cách hiệu quả chứng suy giảm nhận thức trong bệnh lý Alzheimer có liên quan đến một lĩnh vực mới của chương trình. Đó là phát triển các phác đồ điều trị tối ưu cho các bệnh lý mãn tính phức tạp như Alzheimer, bao gồm nhận diện các yếu tố góp phần gây bệnh đối với mỗi bệnh nhân và sau đó đưa ra chương trình điều trị tốt nhất nhắm vào các yếu tố này. Lý do chúng ta phải áp dụng nguyên một chương trình để chiến thắng bệnh Alzheimer rất đơn giản: việc có nhiều yếu tố góp phần vào sự suy giảm nhận thức khiến phương pháp tiếp cận điều trị chỉ bằng một loại thuốc – hay còn gọi là đơn trị liệu – hầu như không cho thấy lợi ích đáng kể, và thường không có hiệu quả.

Tôi muốn nhấn mạnh rằng, sức khỏe bộ não của bạn bị ảnh hưởng rất nhiều bởi ba nhóm rối loạn này. Bạn có thể ngăn chặn chúng xuất hiện từ đầu, hoặc thải trừ nếu như chúng đã bắt đầu tích tụ trong não. May mắn là có cách để xác định, đo lường và điều trị từng nhóm rối loạn, cũng như tối ưu hóa chức năng bộ não một cách tương đối dễ dàng.

Cơ thể chúng ta là những hệ thống phức tạp. Chúng ta phải nhìn nhận rằng các tế bào và hệ thống sinh lý của chúng ta hoạt động trong một tổng thể, thay vì xem não bộ như một cơ quan riêng biệt với phần còn lại của cơ thể. Cái khiến cho một hệ cơ quan phát triển hay suy yếu cũng có thể khiến cho các hệ cơ quan có vẻ không liên quan khác phát triển hay suy yếu. Nếu cần thiết,

chúng ta có thể ngăn chặn và cải thiện các rối loạn trước khi bệnh tiếp diễn bằng việc ngăn chặn sự mất cân bằng trong hệ thống sinh - hóa cơ bản. Việc nhắm vào một triệu chứng xuất hiện sau khi bệnh tiến triển, như hầu hết các phương pháp thông thường vẫn làm, rất khác với việc tấn công vào nguyên nhân gốc rễ của bệnh ngay ở cấp độ tế bào. Nói cách khác, chúng tôi muốn tìm hiểu nguyên nhân gây suy giảm nhận thức và sửa chữa bất cứ sự mất cân bằng nào trước khi mọi việc trở nên không thể quay ngược được.

Tôi có một cảnh báo thẳng thắn: việc điều trị toàn diện cho cơ thể hiển nhiên là phức tạp hơn chỉ điều trị một triệu chứng hay một vấn đề đơn lẻ. Có nhiều yếu tố tiềm tàng hoặc các tồn tại bất thường góp phần làm suy giảm nhận thức, hoặc thậm chí làm tăng nguy cơ bị suy giảm nhận thức.

Ban đầu, chúng tôi đã xác định được 26 yếu tố và kể từ đó chúng tôi nhận diện được thêm vài yếu tố nữa. Cho đến nay, kết quả nghiên cứu cho thấy không còn nhiều yếu tố khác chưa được khám phá – chắc chắn không lên tới con số hàng ngàn hay thậm chí là hàng trăm. Việc ngăn ngừa bệnh hiệu quả và sớm quay ngược tiến triển của bệnh đòi hỏi ta cần phải hiểu được trạng thái của mỗi yếu tố trong cơ thể. Ví dụ, liệu bạn có tiếp xúc với các độc chất chuyên biệt như các mycotoxin trong nấm mốc, hoặc liệu nồng độ những phân tử của quá trình viêm có tăng quá cao trong máu hay không. Phác đồ ReCODE cung cấp một cách thức đánh giá các yếu tố này và dựa trên đó mang lại kế hoạch điều trị cá nhân hóa cho bệnh nhân.

Thuật ngữ

Sa sút trí tuệ: Là sự suy giảm nhận thức toàn bộ, trong đó nhiều chức năng tâm thần bị mắt đi. Mắt trí nhớ thường là một trong những triệu chứng xuất hiện sớm, thường bao gồm biểu hiện khó khăn khi đọc, viết, theo kịp cuộc trò chuyện, suy luận, tính toán, tổ chức và lập kế hoạch. Có nhiều nguyên nhân gây sa sút trí tuệ, bao gồm sa sút trí tuệ mạch máu, sa sút trí tuệ thủy trán - thái dương, sa sút trí tuệ thể Lewy và các loại khác nữa, nhưng bệnh Alzheimer vẫn là phổ biến nhất.

ReCODE đã chứng minh sự hữu ích trong quá trình điều trị bệnh Alzheimer và các bệnh lý tiền Alzheimer (MCI - *Suy giảm nhận thức nhẹ, SCI —- Suy giảm nhận thức chủ quan mà tôi sẽ nhắc đến ở dưới)*, nhưng chúng ta chưa biết rằng liệu chúng có hiệu quả với các nguyên nhân sa sút trí tuệ khác không, chẳng hạn như sa sút

trí tuệ thê Lewy.

Sa sút trí tuệ mạch máu: Là dạng sa sút trí tuệ gây ra do giảm lưu lượng máu đến não và có dấu chứng của nhiều ô nhồi máu não nhỏ. Trong những năm gân đây, người ta đã công nhận rằng bệnh Alzheimer và sa sút trí tuệ mạch máu chồng lắp lên nhau ở một mức độ nào đó.

Sa sút trí tuệ thùy trán - thái dương: Chứng bệnh này ít phổ biến hơn bệnh Alzheimer, và thường đặc trưng bởi những thay đổi trong hành vi, các bát thường về trí nhớ và nói khó.

Sa sút trí tuệ thê Lewy: Đây là nguyên nhân khá phổ biến dẫn tới sa sút trí tuệ (gặp ở khoảng 1 bệnh nhân trên 5 bệnh nhân Alzheimer), đặc trưng bởi triệu chứng ảo giác thị giác, hoang tưởng, ngủ nhiều, vung chân tay trong lúc ngủ (gọi là rối loạn hành vi giấc ngủ REM), cùng với các đặc trưng khác.

Bệnh Alzheimer: Dạng sa sút trí tuệ này có dấu chỉ là sự hiện diện các mảng amyloid và búi sợi thần kinh. Như đã giải thích trong bài, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy đó không phải là nguyên nhân gây ra bệnh Alzheimer như niềm tin vẫn được duy trì bấy lâu nay. Tuy vậy, bệnh Alzheimer vẫn thường được chân đoán bằng việc tìm thấy các mảng hoặc các búi sợi này. Cả hai hình ảnh này không thê được nhìn thấy trực tiếp trên một bộ não sống. Các dạng hình ảnh học thần kinh như chụp PET (chụp cắt lớp positron), cũng như xét nghiệm phân tích dịch não tủy có thể giúp xác định sự hiện diện của chúng.

Bệnh Alzheimer thường được chân đoán dựa vào các triệu chứng của bệnh nhân, bao gồm việc mắt trí nhớ; chức năng nhận thức ngày càng xấu đi, nặng nề hơn khiến bệnh nhân mát khả năng tự tắm rửa, ăn uống, mặc áo quân và ngày càng không đủ khả năng chăm sóc bản thân. Với các phương pháp điều trị như hiện nay, bệnh Alzheimer luôn dẫn tới kết cục tử vong.

Suy giảm nhận thức chủ quan (SCI): Được dùng để chỉ tình trạng một người biết khả năng nhận thức của bản thân đang xấu đi, nhưng vẫn nằm trong giới hạn "bình thường" trong xét nghiệm chân đoán thần kinh tiêu chuẩn. Ví dụ, một người vốn rất thông minh, có thê nhận ra tình trạng mắt trí nhớ của mình, nhưng két quả xét nghiệm cho thấy trí nhớ của họ nằm trong giới hạn "bình thường". Tuy nhiên, sự "bình thường" này cho thấy sự suy giảm so với khả năng trước đây của người đó.

Ngay cả ở giai đoạn đầu, kết quả chụp phim PET cũng như xét nghiệm dịch não tủy thường sẽ thể hiện các bất thường, và phim MRI (chụp cộng hưởng từ) có thê cho thấy hiện tượng teo ở các vùng não. SCI thường kéo dài khoảng một thập kỷ trước khi diễn tiến tới MCI.

Suy giảm nhận thức nhẹ (MCI): Tình trạng này thường theo sau chứng suy giảm nhận thức chủ quan. Xét nghiệm tâm lý thần kinh cho thấy trí nhớ, khả năng tổ chức, nói năng, tính toán, lập kế hoạch hoặc các chức năng nhận thức khác có sự bất thường, nhưng người đó vẫn còn có thể thực hiện các sinh hoạt hàng ngày, chẳng hạn như thay quân áo, ăn uống và tắm rửa. Không phải là không thể tránh khỏi việc MCI diễn tiến đến bệnh Alzheimer, nhưng ở nhiều người, đặc biệt những người có biêu hiện mắt trí nhớ, bệnh Alzheimer sẽ xuất hiện sau đó vài năm.

Chương 3

Hồi phục sau chứng sa sút: Cảm giác ra sao?

Chiến tranh sẽ chấm dứt nếu những người chết có thể sống lại

- STANDLEY BALDWIN

Khi bạn còn nhỏ và bạn bị bệnh, bạn sẽ cảm thấy khó chịu. Đó là điều khiến bạn nghỉ học và đến gặp bác sĩ: cảm giác tồi tệ. Cảm thấy tệ hại và bệnh tật là hai thứ luôn song hành với nhau, phải không? Đó chính là vấn đề trong bệnh Alzheimer. Bạn sống chung với bệnh một thời gian dài, rất dài mà không hề cảm thấy tồi tệ. Đến khi bạn nhận ra mình có triệu chứng và đến gặp bác sĩ, bệnh đã tiến triển khá lâu và khó điều trị – nếu không muốn nói là vô phương cứu chữa. Với bệnh Alzheimer, quá trình bệnh tật thường diễn tiến trong mười lăm đến hai mươi năm trước khi bệnh được chẩn đoán.

Như để khiến vấn đề trở nên tồi tệ hơn, khi ta bắt đầu có các triệu chứng như mất trí nhớ, ta thường tìm lý do tự trấn an mình rằng không có gì nghiêm trọng đâu. Ta hay nói rằng mình "vừa mới nhớ ra đây mà" hay là mình chỉ "lâu lâu bị đãng trí". Ta tự nhủ rằng mình sẽ "suy nghĩ lại sau", rằng mình đang tạm thời bị "đơ não", hoặc mình đang trải qua "thời kỳ đãng trí do có tuổi". Nói một cách công bằng, nhiều người trong chúng ta vẫn thi thoảng chợt quên, nhưng họ không mắc Alzheimer giai đoạn sớm, do đó không cần phải lo lắng thái quá. Tuy nhiên, với nhiều người khác, họ đang thật sự có bệnh.

Nếu bạn có thể phục hồi sau khi đã mắc Alzheimer, bạn sẽ muốn kể lại gì về cảm giác dần dần mất đi trí nhớ? Và một câu hỏi khác tích cực hơn, cảm giác của bạn ra sao khi khôi phục lại các khả

năng nhận thức? Nhờ vào việc nhiều người đã phục hồi khi điều trị bằng phác đồ ReCODE, chúng ta cuối cùng đã tìm được câu trả lời cho câu hỏi này và những câu hỏi khác nữa.

Triệu chứng khởi phát của mọi người không giống nhau, cũng như mỗi bệnh nhân đều sẽ phục hồi theo một lộ trình riêng. Tuy nhiên, trải nghiệm của mỗi người đều chứa đựng điều gì đó đáng để học hỏi. Eleanor là một ví dụ, cô chỉ mới 40 tuổi khi bắt đầu rơi vào hố đen của bệnh Alzheimer. Khi cha cô đang mắc Alzheimer giai đoạn muộn, cô bắt đầu nhận thấy mình có những triệu chứng giống với những gì ông đã từng trải qua nhiều năm về trước:

1. Không nhận diện được gương mặt. Triệu chứng khó khăn trong việc nhận diện và ghi nhớ gương mặt (prosopagnosia) là thay đổi đầu tiên mà Eleanor nhận thấy. Nó xuất hiện đột ngột và trở nên rõ ràng khi cô ở độ tuổi 40. Cô nói: "Tôi không nghĩ việc này liên quan đến bệnh sa sút trí tuệ giai đoạn sớm, mà cho là mình đã quá mệt mỏi hoặc gặp phải vấn đề như kiểu giảm khả năng học tập. Cha tôi trước đây cũng có những triệu chứng này".

2. Giảm sự minh mẫn tinh thần (đặc biệt về cuối ngày). "Tôi bắt đầu cảm thấy trạng thái tinh thần uể oải tăng dần, đặc biệt sau 3 hay 4 giờ chiều. Tôi tưởng nhầm tưởng tình trạng này là do mình quá mệt. Việc giúp các con làm bài tập vốn đã khiến tôi cảm thấy mệt đầu.

Trạng thái này giống với cảm giác tôi đã từng có khi còn là một sinh viên đại học rồi đến cao học, đặc biệt là những lúc học hành cao độ và trước những kỳ thi dài. Tôi hay thấy triệu chứng này xuất hiện tầm 3 giờ chiều, ngay cả khi tôi không cố gắng suy nghĩ.

Ngoài ra, việc đọc sách trở nên ngày càng khó khăn, đặc biệt vào thời điểm cuối ngày. Tôi thấy mình khó ghi nhớ những gì đã đọc, đôi khi thậm chí chỉ từ trang trước đến trang sau. Bên cạnh đó, tôi bắt đầu cảm thấy đầu óc "mờ nhạt" khi dự các buổi họp, hầu như không có ý tưởng gì để tham gia thảo luận, đặc biệt là những buổi họp vào cuối ngày.

Tôi thường rơi vào im lặng khi giao tiếp trong một nhóm, nhất là khi cuộc trao đổi liên quan đến những chủ đề phức tạp hoặc gây tranh cãi, đây vốn không phải là tính cách của tôi trước đây. Tôi cũng thường cảm thấy không còn gì để bàn luận thêm (tâm trí tôi chẳng nghĩ ra ý gì để nói) hoặc nghĩ rằng bình luận của mình sẽ không phù hợp vì tôi không theo kịp cuộc tranh luận.

Thường khi cần phải phát biểu trong một cuộc họp hay hội thoại, tôi sẽ chuẩn bị sẵn ý tứ trong đầu (điều này dường như có hiệu quả) và lặp đi lặp lại nó cho đến khi tôi thực sự nói ra được, chỉ để đảm bảo rằng tôi sẽ không sai sót và quên những gì định nói. Đây không phải là cách trước đây tôi đã làm."

3. Giảm hứng thú đọc sách, mất khả năng theo nhịp hoặc nắm bắt những cuộc đối thoại phức tạp, mất khả năng theo kịp những bộ phim có cốt truyện rắc rối. Các cuộc trò chuyện "trở nên nặng nề với tôi", Eleanor nói: "Tôi không biết tại sao. Tôi gặp khó khăn trong việc bắt kịp những cuộc hội thoại không thuộc lĩnh vực của mình và chỉ muốn nhắm nghiền mắt lại".

4. Giảm khả năng hồi tưởng những gì đã đọc hoặc đã nghe. "Tôi kiệt sức khi phải cố nhớ lại, từ việc phải mua gì ở siêu thị cho đến loại sushi con tôi muốn đặt mua", cô nói. Một năm trước khi bắt đầu chương trình ReCODE, Eleanor nói với tôi, tài liệu mà cô cần đọc cho một khóa học "nhìn dày đặc và tôi chẳng thể nhớ chút gì, tôi thấy khó nhớ những thứ tôi đã đọc, như tiểu thuyết hay tạp chí, việc đọc (thứ tôi đã từng thích) không còn là một thú vui nữa".

5. Giảm vốn từ vựng. Eleanor phải chật vật để tìm từ phù hợp, và bắt đầu sử dụng các từ ngữ đơn giản hơn. "Tôi có thể nói hung hăng, nhưng không còn dùng từ thích gây gổ hay ngỗ nghịch nữa. Tôi sẽ nói một ai đó nghĩ về thứ gì đó liên tục thay vì nói anh ta đang kiên trì làm gì đó. Tôi sẽ nói một ai đó giao tiếp rộng, chứ không dùng từ hòa đồng. Tương tự, tôi cần lục lọi vốn từ của mình khi nói chuyện, đôi lúc tôi phải tạm dừng để tìm ra từ thích hợp. Tôi thường sẽ tìm một từ nào đó vừa phải, hoặc tìm cách diễn đạt gián tiếp để nói về thứ gì đó. Ví dụ, tôi sẽ nói rằng một người bắt tay vào vấn đề nào đó theo từng bước như điều vốn dĩ nên làm, bởi vì tôi không thể tìm được từ có hệ thống để diễn đạt sự tiếp cận có hệ thống. Điều này làm tôi hoang mang và phải thực sự nỗ lực nhiều. Người khác không dễ nhận ra điều đó. Sau khoảng năm hay sáu tháng điều trị theo chương trình, khi nói chuyện với người khác, tôi nhận thấy mình đã sử dụng tự nhiên những từ mà hầu như tôi đã chẳng dùng trong nhiều năm liền. Điều này làm tôi rất ngạc nhiên bởi vì tôi thậm chí đã từng quên sự tồn tại của những từ đó".

6. Nhầm lẫn từ ngữ. "Từng có khoảng thời gian việc tôi thi thoảng nhầm lẫn tên các con của tôi không còn là điều lạ lẫm. Ngay trước giai đoạn tôi bắt đầu đặt lịch đi khám bệnh, tôi đã dùng từ ngữ sai hoàn toàn. Ví dụ như, khi tôi chở bọn trẻ đi học,

tôi hô to với người nhân viên trạm thu phí đầy dõng dạc và tự tin rằng "Cuộc gọi hội nghị!" thay vì "Đi chung xe" để được giảm giá khi đi chung nhiều người trên một xe. Một lần khác, tôi gọi chú chó nhà mình đang chơi ngoài sân là "Ớt ơi!" (thứ tôi đang dùng để nấu bữa tối) thay vì Juno (tên của con chó).

7. Giảm tốc độ xử lý. Cô suy nghĩ chậm chạp hơn, đặc biệt là cảm thấy "mơ hồ" mỗi khi họp hành. Cô đánh máy chậm hơn, như thể các tín hiệu khi đi từ não đến ngón tay phải băng qua một lớp mật đường dẻo kẹo vậy.

8. Lo lắng nhiều hơn về chuyện lái xe và tìm đường. Có hàng loạt thứ mà một người lái xe phải quan sát và xử lý, từ vị trí và chuyển động của các xe xung quanh, tín hiệu đèn giao thông đến sự di chuyển của người đi đường. Tất cả làm cho Eleanor cực kỳ căng thẳng, đến nỗi cô cảm thấy hầu như không thể vận hành được chiếc xe.

9. Khó nhớ danh sách việc phải làm và các cuộc hẹn, thỉnh thoảng cảm thấy "chìm ngập" trong đống việc phải hoàn thành. Eleanor bắt đầu bị lỡ cuộc hẹn và "trở nên rất lo lắng, căng thẳng khi không thể nắm bắt mọi thứ đang đang diễn ra trong cuộc sống của mình", cô nói. "Tôi đã dùng công cụ Lịch Google và dán giấy nhắc mọi nơi, nhưng tôi vẫn cứ quên. Khi tôi còn trẻ, tôi đã từng rất tự tin về trí nhớ của mình. Tôi chưa bao giờ quên một cuộc hẹn nào và nhớ được cả số điện thoại sau lần đầu quay số".

10. Giấc ngủ bị gián đoạn. "Tôi dễ bị thức giấc. Mỗi khi như vậy, tôi cực kỳ khó vào giấc trở lại, đôi khi việc này mất hàng giờ đồng hồ. Tôi cũng thức giấc rất nhiều lần giữa đêm".

11. Không còn cảm thấy hưng phấn đầu óc khi dùng caffeine.

12. Khó giao tiếp bằng ngoại ngữ, bao gồm tiếng Trung và tiếng Nga – hai thứ tiếng mà cô đã từng thông thạo.

Thông thường, phải mất nhiều năm, thậm chí một hay hai thập kỷ để các triệu chứng như trên đủ nặng nề đến mức có thể chẩn đoán một người mắc bệnh Alzheimer, như trong trường hợp của Eleanor.

Chín năm sau khi khởi phát triệu chứng, khi cô đã 49 tuổi, Eleanor mới nhận được kết quả xét nghiệm dương tính với một yếu tố hình thành nguy cơ di truyền của bệnh Alzheimer – gen ApoE4.

Cô đã được khám và đánh giá tình trạng tâm - thần kinh, cho thấy các triệu chứng bất thường phù hợp với triệu chứng của cô. Nói cách khác, Enleanor không chỉ đơn giản là trải qua "thời kỳ đãng trí do có tuổi" nữa. Bộ não của cô bắt đầu hoạt động chuệch choạc.

Bên cạnh những triệu chứng riêng rẽ cô vừa mô tả, Eleanor cảm thấy như thế nào trong suốt giai đoạn chán chường đó? Do đã phục hồi khả năng tư duy, ghi nhớ và sinh hoạt, Eleanor đang ở một vị thế khác biệt. Cô giống như một nhà thám hiểm đã liều mình đến một vùng đất đáng sợ, nơi mà rất ít người sống sót trở về. Nhưng cô đã xoay sở để quay lại, để kể với những người còn lại rằng nơi đó như thế nào. Đây là điều mà Eleanor đã kể với tôi:

Tôi muốn kể cho bác sĩ nghe tường tận cảm giác của tôi khi ở trong "đám sương mù" của chứng suy giảm nhận thức giai đoạn sớm, dưới một góc nhìn đặc biệt của người đã vượt qua nó. Cảm giác đó có thể được ví như cảm giác của một người đeo tai nghe loại trùm qua đầu và cố nói chuyện với người ngồi bên cạnh vậy. Âm thanh nghe cứ nhạt nhòa và bạn có cảm như thể mình đang ở một nơi cách xa những người khác.

Trước khi phục hồi, tôi có cảm tưởng như thể có một dải băng quấn quanh não làm tôi không thể kết nói với những người khác và không thể bắt kịp những cuộc đối đáp qua lại thông thường. Đôi lúc, trong các buổi họp công việc, tôi phải nỗ lực rất nhiều để chuẩn bị cho lời phát biểu của mình mới nói ra được thành câu (mà không quên mất những điều muốn nói).

"Dải băng" đó giống như rào chắn mà tôi phải xuyên thủng để diễn đạt ý nghĩ ra bên ngoài. Những cuộc hội thoại, đặc biệt là về các chủ đề phức tạp, đã không còn là những hoạt động dễ dàng như hồi còn trẻ nữa.

Eleanor đã bắt đầu thực hiện ReCODE vào đầu năm 2015. Trong vòng sáu tháng, cô đã nhận thấy sự cải thiện rõ rệt về chức năng nhận thức. Cô được tái khám chuyên khoa tâm - thần kinh sau chín tháng, và sự tiến bộ đã được ghi nhận: cảm giác "trở lại bình thường" cô miêu tả không phải là do tưởng tượng. Sự tiến bộ là có thật, nó có thể được lượng giá, và có thể đo lường một cách khách quan.

Một tháng trước đợt đánh giá này, vào tháng 10 năm 2015, Eleanor đã mô tả về cảm giác "phục hồi về bình thường" như sau:

Tôi cảm thấy như bừng tỉnh. Tôi nhận ra một vài cải thiện nho

nhỏ vào tháng 8. Nhưng đến tháng 9, "đám sương mờ" mới thật sự biến mất và tôi có thể xác định được cụ thể những thay đổi trong chức năng nhận thức của mình. Tôi cảm thấy như được hồi sinh. Tôi viết thư này để cảm ơn bác sĩ và chia sẻ về điều tôi đã trải nghiệm và học được trong quá trình đó, mong là nó giúp được phần nào cho nghiên cứu của bác sĩ.

Việc thấy được những thay đổi của bản thân đã giúp tôi hiểu rõ điều gì từng xảy ra với bố tôi cũng như với chính tôi. Tôi đã từng vin vào lý do "mệt mỏi" hay "tuổi tác" để bào chữa cho nhiều thứ, nhưng giờ tôi nhận ra rằng điều đó không hề đúng.

1. Chứng không nhận diện được khuôn mặt. Giờ tôi đã cải thiện đáng kể việc nhận diện người khác và nhớ rằng mình đã gặp họ. Tôi để ý thấy điều này vào tháng 9, khi tôi tham gia Ngày hội Phụ huynh ở trường con tôi theo học. Trước đây, tôi thường lo lắng về những ngày lễ như vậy, bởi vì tôi không nhớ được những người tôi quen biết, những người tôi từng gặp và cũng không chắc ai là ai nêu không nhìn vào bảng tên của họ. Năm nay, tôi nhận ra gần như tất cả, nhớ được tên của họ và tên con cái họ, thậm chí còn biết thêm chút ít về họ nữa. Tôi còn tự tin gọi tên họ bởi vì TÔI ĐÃ BIẾT là tôi có quen biết họ!

2. "Hội chứng mệt mỏi lúc 4 giờ". Điều này đã biến mắt! Giờ tôi hiểu được chính xác điều mà cha tôi đã trải qua khi ông ở cuối độ tuổi tứ tuần. Cha tôi đã phải kết thúc ngày làm việc sớm hơn ở bệnh viện nơi ông công tác, và chìm vào giấc ngủ mơ màng bên cạnh chiếc TV sau 3 giờ chiều mỗi ngày. Gia đình tôi từng nghĩ ông chỉ đơn giản là mệt mỏi vì công việc. Nhưng giờ tôi đã biết đó là biểu hiện sa sút trí tuệ giai đoạn sớm. Bạn không thể nhận biết được điều đó khi bạn đang trải qua nó.

3&4. Đọc hiểu và ghi nhớ. Đã tiến bộ! Bây giò, khi tôi đọc thứ gì đó hay nghe ai đó nói, tôi nhớ được rất nhiều — quả là một sự thay đổi lớn với tôi. Giờ tôi đã có thể theo kịp và thậm chí có thể tham gia vào những cuộc trò chuyện không thuộc lĩnh vực chuyên môn của mình.

5&6. Vốn từ vựng và việc tìm từ. Tôi thấy mình dùng được nhiều từ ngữ để diễn tả mọi thứ hơn. Tôi từng không nhận ra việc vốn từ của mình bị giới hạn và những lời nói của mình trở nên đơn điệu. Giờ tôi đã bắt đầu quay trở lại với lớp từ ngữ "phong phú". Đôi khi, tôi vẫn cần suy nghĩ để tìm từ vựng phù hợp, nhưng tần suất đã giảm rất nhiều!

7. Sự minh mẫn và tốc độ suy nghĩ. Tôi sắc bén hơn khi giúp con làm tập làm văn và bài tập về nhà. Gần đây, tôi đã viết lách với tốc độ và sự tập trung như hồi còn trẻ... điều mà mây năm nay tôi không đụng tới. Tốc độ đánh máy của tôi cũng đã được hồi phục.

8. Việc lái xe. Nỗi lo khi lái xe của tôi đang giảm nhiều.

9.. Những cuộc hẹn và danh sách việc phải làm. Tôi ghi nhớ những cuộc hẹn tốt hơn và áp lực từ nỗi sợ bị lỡ hẹn thường trực giờ đang xa dần. Tôi chưa cải thiện được một cách hoàn hảo, nhưng chắc chắn là đang có sự cải thiện. Tôi không phải tốn quá nhiều công sức để ghi nhớ thứ gì đó. Tôi không còn phải bảo con ghi lại mẫu giấy nhắc mỗi khi chúng nhờ tôi làm gì đó.

10. Giấc ngủ. Tôi nhận ra sự cải thiện trong giấc ngủ khi tôi bắt đầu uống melatonin và magnesium vào ban đêm, từ lúc bắt đầu áp dụng phác đồ. Tôi thấy giấc ngủ đầu tiên của mình sâu hơn và kéo dài tận 3 đến 4 tiếng (dài hơn trước đây), còn những lần thức giấc giữa đêm thì không kéo dài lâu hoặc không xuất hiện thường xuyên như lúc trước nữa. Tôi không còn cảm thấy "mệt mỏi mọi lúc mọi nơi", và khi được ngủ đủ giác tôi cảm giác thật sảng khoái.

11. Caffeine. Khi uống cà phê, tôi lấy lại được cảm giác tỉnh táo mà trước đây tôi từng mất.

12. Ngoại ngữ. Thật ngạc nhiên, tiếng Anh và tiếng Trung tôi không dùng nhiều năm giờ dần quay trở lại. Tôi bắt đầu viết ra giấy từng từ mà tôi nhớ.

Một trong những điều tác động lớn nhất đến tôi sau tất cả những điều này là đáng lẽ tôi đã không thể bộc bạch với bất cứ ai rằng tôi từng gặp các vấn đề như trên vào năm ngoái. Tôi không thê liên két chúng lại với nhau.

Tôi vẫn ra khỏi nhà và hoạt động. Chỉ là tôi thấy mọi thứ xung quanh có lúc thật "mờ nhạt", nhưng chẳng thể nào xác định rõ vẫn đề là ở đâu. Sự thay đổi diễn ra chậm chạp đến mức bạn thực sự không đề ý đến, và sự mệt mỏi về tinh thần có tác động cực kỳ mạnh mẽ, nó làm cho bạn rã rời hoặc kiệt sức.

Bây giờ, khi tôi đang cải thiện dần, tôi có thể nhận ra bản chất của những khiếm khuyết đó là gì. Tôi cảm thấy như thê mình mới vừa "hồi sinh" và tôi hy vọng điều này sẽ kéo dài mãi. Tôi không biết cảm ơn bác sĩ sao cho đủ. Phác đồ của ông đã thực sự thay đổi cuộc đời tôi.

Không ai muốn đặt bản thân mình vào tình huống như của Eleanor. Nhưng trên thực tế, chúng ta sẽ dần rơi vào hoàn cảnh đó nếu cứ tiếp tục ăn uống theo chế độ dinh dưỡng điển hình của người Mỹ, hay sống theo lối sống Mỹ điển hình. Tại sao như vậy? Tôi sẽ lý giải điều này trong phần sau.

Chương 4

Bệnh Alzheimer xuất hiện như thế nào: Mồi lửa

Bệnh nhân: Thưa bác sĩ, tôi thật khổ sở khi phải làm điều này.

Bác sĩ: Vậy thì đừng làm thế

Có ai muốn bản thân mình mắc bệnh Alzheimer đâu? Tất nhiên là trong thực tế bạn sẽ không muốn điều đó. Cứ nhìn hàng loạt yếu tố góp phần vào sự phát triển và diễn tiến của bệnh Alzheimer, bạn sẽ hiểu cách để phòng ngừa quá trình này ngay từ đầu, hoặc đảo ngược nó một khi triệu chứng vừa bắt đầu. Điều này giúp bạn có một bảng kiểm (checklist), để xem rằng bạn đã và đang có bao nhiêu yếu tố này trong cuộc sống của mình.

Được rồi, chúng ta sẽ bắt đầu như thế nào?

Nếu bạn giống như tôi, bạn sẽ thường làm việc trễ và nhận thấy mình đang ngấu nghiến bữa ăn khuya, thường là đồ ngọt. Điều này làm cho nồng độ insulin tăng vọt ngay trước khi đi ngủ và vẫn còn cao trong suốt giấc ngủ. Bạn có thể đi ngủ rất khuya sau nửa đêm và có giấc ngủ kém chất lượng vì những cơn ngưng thở khi ngủ (thường là hậu quả của việc tăng cân).

Tuy nhiên, bạn vẫn thức dậy sớm, tỉnh táo sau giấc ngủ chỉ vài giờ. Hai chân bạn còn chưa chạm xuống sàn nhà, bản thân đã bắt đầu thấy căng thẳng khi nghĩ tới một ngày trước mắt. Bạn chộp lấy bữa ăn sáng điển hình – ví dụ như đối với dân Mỹ là một chiếc bánh cuộn ngọt hay bánh rán, một ly nước cam lớn, một cốc cà phê lớn pha với sữa ít béo – nhập vào cơ thể một lượng sữa lớn, có khả năng kích hoạt quá trình viêm, ngày càng tiến tới tình trạng đề kháng insulin do dùng nhiều đường, dần gây nguy hại cho

niêm mạc dạ dày do thành phần gluten.

Bạn uống thuốc ức chế bơm proton để phòng ngừa trào ngược dạ dày-thực quản, mặc dù loại thuốc làm giảm a-xít dạ dày này sẽ làm bạn giảm hấp thu những chất dinh dưỡng quan trọng như magnesium và vitamin B_{12}. Sau đó, bạn uống tiếp thuốc statin, một cách tuyệt vời để hạ cholesterol xuống dưới 150 và tăng nguy cơ teo não. Ồ, hóa ra chúng ta thường làm tất cả những việc này trong vòng chưa tới 12 giờ kể từ bữa ăn khuya lần cuối, có nghĩa là cơ thể sẽ chẳng bao giờ tiêu thụ và loại bỏ được amyloid, cũng như nhiều mảnh vụn protein hết chức năng bị tích tụ lại.

Việc hối hả ra khỏi nhà làm mức độ căng thẳng của chúng ta cao hơn, sản sinh ra cortisol phá hủy các tế bào thần kinh ở hồi hải mã. Sau đó, chúng ta sẽ nhảy lên xe, chắc chắn không có bài tập thể dục nào trước khi đi làm và hạn chế tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, lại một cách tuyệt vời để làm mức vitamin D trong cơ thể hạ thấp dưới chuẩn.

Vì thiếu ngủ, chúng ta bị stress và dễ cáu gắt, chúng ta sẽ làm cho các mối quan hệ xã hội trở nên áp lực và không thoải mái, tránh xa các tương tác xã hội tích cực và giết chết niềm vui. Khi lượng đường trong máu giảm xuống vào giữa sáng, chúng ta đến phòng ăn công sở, ở đó một đồng nghiệp chu đáo đã để lại một hộp bánh bông lan rải chocolate vụn cho tất cả mọi người cùng ăn.

Và còn bữa trưa sau đó?! Sẽ không có thời gian để kịp ăn gì ngoài một chiếc sandwich mua từ tiệm cà phê hay cửa hàng bán thức ăn nhanh – gồm bánh mì trắng và miếng thịt gà bở đã bị bơm nước muối, tiêm hàng tá hormone, kháng sinh cũng như yếu tố gây stress – măm măm! Có một sự lựa chọn khác, đó là bạn đổi qua món cá-hồi-tẩm-đầy-thủy-ngân?! Dù sao đi nữa, món salad này nhìn có vẻ không ngon, chúng ta nốc soda ăn kiêng cho dễ tiêu, chỉ để phá hủy thêm hệ khuẩn đường ruột của chúng ta. Bây giờ, ta có thể tìm món bánh quy để nạp thêm lượng chất béo chuyển hóa (transfat) và giảm thiểu lượng chất béo omega-3 có lợi.

Tại thời điểm này, chúng ta đã hoàn thành việc lập trình quá trình sinh lý dẫn tới bệnh Alzheimer. Nếu chúng ta muốn mắc bệnh nhanh hơn nữa, hãy thêm vào đó một điếu thuốc, để làm giảm lượng oxy đến các mô cơ thể – bao gồm cả bộ não – và đưa hàng trăm hóa chất độc hại vào trong máu của ta. Không cần thiết phải đánh răng hay dùng chỉ nha khoa, vì ai mà quan tâm chuyện vệ sinh răng miệng kém sẽ dẫn tới quá trình viêm toàn thân và phá hủy hàng rào bảo vệ cơ thể khỏi những vi khuẩn như P. gingivalis

tấn công bộ não chứ?!

Sự uể oải sau bữa ăn dẫn chúng ta đến với chiếc máy bán kẹo ngọt hoặc ly Frappuccino ngọt ngào trong tủ lạnh. Này, chúng ta đã làm việc vất vả hôm nay, chúng ta đáng được thưởng! Cuộc chạy đua ngọt- và-béo này là "bài tập" duy nhất của chúng ta hôm nay (và tất cả mọi ngày). Đâu ai có thời gian để thức dậy và chạy một vòng mỗi ngày?

Cuối ngày là thời gian để phóng xe ra đường, đua thẳng về nhà và hoảng hốt khi gặp một gã ngớ ngẩn nào đó hãm phanh gấp trước mặt chúng ta – toàn những chuyện làm huyết áp tăng và hàng rào máu não trở nên lủng lỗ chỗ như chiếc rổ ta định dùng để chế biến món mì-xào-chứa đầy-gluten cho bữa tối.

Một suy nghĩ bất chợt vụt lên, hãy mua gì đó tại trạm dừng chân. Chẳng hạn một bịch khoai tây chiên cỡ đại, một nguồn hoàn hảo chứa thành phẩm bậc cao của quá trình glycation gây ra bệnh Alzheimer; hay AGE – chất béo dạng trans, insulin không tự nhiên; hay dầu ăn chiên đi chiên lại bị oxy hóa và mất chất vitamin E; gồm cả chất acrylamide độc hại cho hệ thần kinh. Bạn gần như có thể hình dung ra mỗi miếng khoai tây chiên đang đeo những đôi găng boxing, hét lên: "Đưa bọn tao đến hồi hải mã ngay!".

Rồi ta ăn thêm hamburger – làm từ thịt bò nuôi bằng bắp ngô thay vì cỏ, có nhiều chất béo omega-6 gây viêm và ít chất béo omega-3 kháng viêm. Thêm vào đó sốt cà chua chứa nhiều si-rô bắp giàu fructose, kẹp trong hai lớp vỏ bánh chứa đầy gluten. Đó là cách hoàn hảo để xuyên thủng niêm mạc ruột và hàng rào máu não của bạn.

Về tới nhà rồi! Bạn lờ đi mùi ẩm thấp thoang thoảng khi mở cửa nhà. Bạn ngồi phịch xuống trước màn hình và mở kênh phim yêu thích, miễn là nó không kích thích tinh thần hay thể chất bạn thêm nữa. Kế đến, chúng ta có thể kết thúc một ngày sinh hoạt điển hình dẫn bạn thẳng tiến đến với bệnh Alzheimer bằng một cốc cocktail magarita để thư giãn, có khi là ba cốc kèm với chiếc bánh phô mai amaretto nữa, sau đó làm ra vẻ phải tiếp tục hoàn thành việc công sở trước khi chìm vào giấc ngủ với đèn vẫn sáng và thiết bị điện tử vẫn mở. Sáng hôm sau, bạn thức dậy và lặp lại mọi việc.

Đúng như bạn suy đoán, lối sống gây ra bệnh Alzheimer chính là cách sống của hầu hết chúng ta. Tuy nhiên, đừng sợ hãi! Vì phải

mất rất nhiều năm để chứng suy giảm nhận thức nhẹ như Eleanor toàn phát thành bệnh Alzheimer, cũng phải mất nhiều năm để các yếu tố chuyển hóa và yếu tố khác xuất phát từ chế độ ăn cũng như lối sống của một người Mỹ điển hình tàn phá não bộ của một người.

Đó là tin tốt!

Tin xấu là nếu bạn thấy lối sống của bạn giống những gì tôi vừa mô tả ở trên, khả năng cao là lối sống đó đã và đang làm suy giảm sự nhạy bén trí não bạn. Không chỉ thế, nó còn mang đến ba yếu tố đe dọa hệ thần kinh (hiện tượng viêm, sự thiếu hụt các phân tử hỗ trợ não bộ và việc phơi nhiễm với độc chất), làm cho bộ não phản ứng bằng những quá trình dẫn đến bệnh Alzheimer, bao gồm việc sản sinh ra những mảng amyloid tích tụ và phá hủy các synapse của não.

Đó là lý do tại sao phác đồ ReCODE nhắm vào bộ ba nguy hiểm này. Nếu bạn có thể loại trừ những mối nguy hại này bằng cách thay đổi lối sống, bộ não sẽ không bị thúc đẩy sản sinh ra mảng amyloid có liên quan tới bệnh Alzheimer. Hãy nghĩ về điều đó theo cách chúng ta "ngăn chặn" những tên khủng bố bước lên máy bay: nếu nhân viên an ninh sân bay kiểm soát được chúng, các hành khách sẽ chẳng bao giờ phải đối mặt với những vụ khủng bố trên khoang của một chiếc 747. Bạn sẽ muốn giữ những tên khủng bố "hệ thần kinh" tránh khỏi bộ não càng xa càng tốt.

Có rất nhiều thứ bạn có thể làm để tự mình đạt được điều này, chẳng hạn như xác định mối nguy hại trong số bộ ba nguyên nhân đang gây hại cho não và khiến bộ não phải chịu đựng. Việc cộng tác với một bác sĩ lâm sàng hoặc một chuyên viên huấn luyện sức khỏe sẽ giúp bạn lên lịch làm xét nghiệm, tối ưu hóa phác đồ điều trị cho riêng bạn và theo dõi đáp ứng của cơ thể.

Như đã lưu ý ở trên, suy giảm nhận thức là một vấn đề lớn, bao trùm cả ba mối nguy hại nền tảng đối với bộ não, gồm: sự viêm; thiếu chất dinh dưỡng, hormone và các phân tử hỗ trợ nhận thức khác để nuôi dưỡng não; và sự tiếp xúc độc chất. Cái chúng ta gọi là bệnh Alzheimer thực ra là một đáp ứng bảo vệ trước những mối nguy hại này. Hai trong số chúng, sự viêm và thiếu hụt các phân tử hỗ trợ, có mối liên hệ mật thiết tới quá trình chuyển hóa.

Chuyển hóa là một chức năng của việc ăn uống, mức độ hoạt động, bộ gen, cơ chế tiếp xúc và đương đầu với stress của chúng ta. Vì chế độ ăn uống, hoạt động và stress có khả năng ảnh hưởng

tới sức khỏe tim mạch cũng như các khía cạnh khác của cơ thể, nên sự mạnh khỏe của bộ não cũng liên quan chặt chẽ tới sức khỏe nói chung. Không có gì phải bàn cãi rằng có rất nhiều yếu tố làm tăng nguy cơ mắc bệnh Alzheimer – từ tình trạng tiền đái tháo đường, béo phì tới việc thiếu hụt vitamin D và lối sống thụ động – đây là những hệ quả từ cách chúng ta ăn uống và tập luyện.

Một tin vui là mặc dù có hàng tá yếu tố có thể gây viêm, thiếu hụt phân tử hỗ trợ hay nhạy cảm với thành phần độc chất – hiển nhiên là những yếu tố này đều góp phần làm suy giảm nhận thức – nhưng chúng ta đều có thể nhận diện được tất cả yếu tố đó, nhận diện càng sớm càng tốt. Dưới đây là những điều cơ bản để giải quyết từng yếu tố có khả năng tạo ra nguy cơ:

1. Phòng ngừa và làm giảm hiện tượng viêm

Viêm là đáp ứng của cơ thể, chống lại sự tấn công của những tác nhân nhiễm trùng như Borrelia (trong bệnh Lyme) hay những tình trạng gây stress cho cơ thể không do nhiễm trùng như những protein phá hủy đường, chất béo dạng chuyển hóa.

Chúng ta liên tục tiếp xúc những kẻ xâm lăng nguy hiểm từ virus và vi khuẩn, đến nấm và ký sinh trùng. Một trong những cách cơ thể chiến đấu chống lại "những kẻ xâm lăng" này là kích hoạt hệ thống miễn dịch. Nói một cách hình tượng, hệ miễn dịch sẽ đưa các tế bào bạch cầu đổ bộ đến vùng tổn thương để vây bắt và tiêu hủy các tác nhân này.

Đó là một phần của quá trình viêm. Nhưng trong lúc chúng ta cần đáp ứng viêm để chống lại những mối đe dọa cấp tính (ví dụ vùng đỏ bao quanh vết cắt trên da là sự viêm, đó là lúc mà các tế bào bạch cầu chống lại các tác nhân nhiễm trùng có thể xuất hiện), nếu như các mối đe dọa này tồn tại kéo dài, đáp ứng viêm sẽ bị kích hoạt liên tục, khi đó vấn đề mới nảy sinh.

Cơ thể đáp ứng với những tác nhân xâm lấn một phần nhờ vào việc sản xuất amyloid, một phân tử cốt lõi tạo nên những mảng amyloid ở não – đặc trưng trong bệnh Alzheimer1,2. Khi nhìn vào bên trong bộ não của một người mắc bệnh Alzheimer đã tử vong, bạn sẽ thấy các tác nhân như: vi khuẩn từ miệng, vi nấm từ mũi, các siêu vi như Herpes từ môi, Borrelia (virus gây bệnh Lyme) từ vết ve cắn. Ngày càng có nhiều bằng chứng khoa học đưa đến kết luận rằng, sau khi bị tấn công bởi các tác nhân gây bệnh, não sẽ sản sinh ra amyloid, một chất vốn có tính bảo vệ mạnh mẽ nhưng

cuối cùng lại đi quá giới hạn, giết chết chính các synapse và tế bào não mà ban đầu chúng được cử tới bảo vệ.

Do vậy, để phòng ngừa và đảo ngược quá trình suy giảm nhận thức, bạn cần phải nhận diện được những quá trình nhiễm trùng tiềm tàng, tối ưu hóa chức năng hệ miễn dịch để phá hủy những tác nhân gây bệnh và giảm hiện tượng viêm mãn tính – kết quả của việc chống lại các vi sinh vật này trong nhiều năm.

Sự viêm cũng có thể diễn ra dù không bị nhiễm trùng. Chẳng hạn, nó được kích hoạt khi chúng ta tiêu thụ chất béo dạng chuyển hóa, thứ chất béo nhân tạo từng một thời có mặt ở khắp các loại đồ nướng và thức ăn nhanh, hay các loại đường. Cơ thể cũng sinh ra đáp ứng viêm khi đường ruột bị tổn thương (thường do tiêu thụ gluten, bơ sữa hay ngũ cốc), gây ra tình trạng "rò ruột" (Xem bảng bên dưới để biết danh sách thực phẩm có hàm lượng gluten cao – bạn nên tránh những loại thực phẩm này!).

Các loại thực phẩm chứa gluten

(từ trang web của bác sĩ David Perlmutter
http://www.drperlmutter.com/eat/foods-that-contain-gluten)

- Lúa mì
- Mầm lúa mì
- Lúa mạch đen
- Đại mạch
- Lúa mì bulgur
- Couscous (một loại cơm truyền thống của châu Phi và vùng Trung Đông)
- Tinh bột gạo
- Bột mì nguyên cám graham
- Bột mì kamut matzo
- Semolina (một loại lúa mì hạt cứng)
- Lúa mì spelt
- Triticale (một giống lai giữa lúa mì và lúa mạch đen)

Các loại thực phẩm thường chứa gluten

- Mạch nha/hương mạch nha
- Súp
- Nước dùng chế biến sẵn
- Thịt nguội
- Khoai tây chiên (thường được phủ bột trước khi đông lạnh)
- Phô mai chế biến (ví dụ: phô mai Velveeta)
- Sốt mayonaise
- Sốt cà chua
- Giấm mạch nha
- Nước tương và nước sốt teriyaki
- Các loại nước sốt salad
- Thanh cua, thịt xông khói
- Các thực phẩm thay thế trứng
- Tabbouleh (salad trộn kiểu Địa Trung Hải)
- Xúc xích
- Creamer không chứa sữa bò
- Rong biển/rau củ tẩm bột chiên
- Nước sốt thịt gravy
- Nước sốt marinade
- Đậu đóng hộp
- Các loại ngũ cốc
- Sữa chocolate chế biến công nghiệp
- Thực phẩm tẩm bột
- Bánh mứt trái cây và bánh tráng miệng
- Bánh mì kẹp xúc xích
- Kem

- Mầm bia
- Thanh ngũ cốc giàu năng lượng, lương khô
- Snack các loại hạt hỗn hợp
- Si-rô
- Mì căn (seitan)
- Cỏ mạch (wheatgrass)
- Đồ uống nóng pha sẵn
- Trà và cà phê có hương liệu
- Phô mai mốc
- Rượu vodka
- Rượu trái cây có ga
- Thịt viên, thịt bằm cắt lát
- Hamburger chay
- Các loại hạt rang
- Bia
- Yến mạch (trừ khi có chứng nhận không chứa gluten)
- Cám yến mạch (trừ khi có chứng nhận không chứa gluten)

Ở người có những bệnh này, ống tiêu hóa xuất hiện những lỗ siêu nhỏ, cho phép những mảnh nhỏ thức ăn hoặc vi khuẩn đi vào dòng máu. Điều này sẽ kích hoạt quá trình viêm: hệ thống miễn dịch nhận diện những mảnh vỡ thức ăn này, nghĩ chúng là tác nhân gây bệnh ngoại lai và tấn công chúng.

Quá trình viêm mãn tính có thể xuất hiện khi ta liên tục tiếp xúc với những vi sinh vật nguy hiểm (ví dụ như vi khuẩn từ miệng đi vào dòng máu qua thành ruột bị dò, nhất là vi khuẩn từ nướu răng bị tổn thương) hoặc khi ta thường xuyên tiêu thụ những thực phẩm kích thích sự viêm như đồ ngọt. Đó là lý do phác đồ ReCODE nhắm vào việc đảo ngược tiến trình viêm bằng cách loại bỏ cả hiện tượng nhiễm trùng đang tiến triển lẫn các thực phẩm gây viêm.

Khi hiện tượng viêm xảy ra do ngộ độc đường, nó thường đi kèm với sự đề kháng insulin, thứ mà hầu hết người Mỹ cũng như hàng

tỷ người trên thế giới đang mắc phải. Con người chúng ta chỉ có thể xử lý được một lượng nhỏ đường (khoảng 15 gam mỗi ngày, ít hơn phân nửa lượng đường có trong một lon nước ngọt 350 ml).

Đường cũng giống như lửa, vừa là nguồn năng lượng nhưng cũng vừa rất nguy hiểm. Nếu nhà bạn có một lò sưởi, lượng củi và kích cỡ đám lửa bạn cần để sưởi ấm phụ thuộc vào kích thước ngôi nhà: ít củi/ lửa nhỏ nếu nhà nhỏ, nhiều củi/lửa lớn hơn nếu nhà rộng.

Hãy tưởng tượng, bạn thu hẹp diện tích ban đầu của ngôi nhà tới 90% – về cơ bản nghĩa bạn chỉ ở trong một xó nhà, vốn dĩ cũng giống lối sống tĩnh tại của người Mỹ – bạn sẽ cần ít năng lượng hơn. Điều này làm cho đám lửa ban đầu của bạn tăng hiệu quả gấp 10 lần. Nếu bạn cứ tiếp tục cho thêm củi vào lò để giữ lửa cháy, căn nhà sẽ mau chóng trở nên nóng không chịu nổi, ngọn lửa có thể lan ra khỏi lò, và bạn sẽ cần thực hiện nhiều biện pháp để nhà không bị cháy.

Đây chính là tình trạng stress của cơ thể mà hầu hết chúng ta đều đang gặp phải. Cơ thể chúng ta nhận diện đường như một chất độc hại, và do đó nhanh chóng kích hoạt hàng loạt cơ chế để giảm nồng độ đường trong máu cũng như trong các mô. Có một cách giải quyết, đó là cơ thể dự trữ năng lượng dư thừa dưới dạng mỡ, điều này sản sinh ra những yếu tố gây hại cho não gọi là adipokines.

Nhưng việc lưu trữ năng lượng dưới dạng mỡ vẫn chưa đủ, dòng máu trong cơ thể vẫn còn tràn ngập đường, đặc biệt là glucose. Phân tử glucose gắn vào nhiều protein, ức chế rõ rệt chức năng của chúng – giống như một con bạch tuộc vươn vòi bám vào một vận động viên nhảy sào vậy.

Các tế bào của chúng ta đối phó với đường thông qua việc tăng sản xuất insulin, chất làm giảm lượng đường máu bằng cách đưa đường vào trong tế bào. Khi đối mặt với tình trạng tăng insulin kéo dài, đáp ứng với insulin sẽ giảm và cơ thể trở nên đề kháng với hiệu quả của insulin. Mà insulin lại có liên hệ mật thiết với bệnh Alzheimer qua nhiều cơ chế. Chẳng hạn, sau khi phân tử insulin thực hiện nhiệm vụ làm giảm đường huyết, cơ thể phải tiêu hủy insulin nhằm ngăn ngừa việc nó làm hạ đường huyết quá mức.

Việc này được thực hiện bởi một enzyme gọi là enzyme thoái giáng insulin IDE (insulin-degrading enzyme). Bạn đoán xem IDE còn thoái giáng thứ gì khác nữa? Chính là amyloid, thành phần

protein của các mảng dính gây phá hủy synapse trong bệnh Alzheimer. Nhưng enzyme này không thể làm hai việc một lúc. Nếu IDE tiêu hủy insulin, nó không thể làm điều tương tự với amyloid, giống như một người lính cứu hỏa không thể chữa một vụ hỏa hoạn ở cực bắc của thành phố nếu anh ta/cô ta đang bận chữa một vụ hỏa hoạn khác ở cực nam thành phố. Do làm giảm tiêu hủy amyloid bởi IDE, nồng độ insulin cao kéo dài trong máu sẽ tăng nguy cơ mắc bệnh Alzheimer.

Bởi vậy, một thành phần quan trọng của ReCODE là giảm sự đề kháng insulin, phục hồi sự nhạy cảm với insulin và giảm nồng độ glucose, qua đó phục hồi quá trình chuyển hóa tối ưu.

2. Tối ưu hóa các hormone, yếu tố sinh dưỡng và chất dinh dưỡng

Khi chúng ta loại bỏ hiện tượng viêm bằng cách giảm sự nhiễm trùng mãn tính và đề kháng insulin, chúng ta loại bỏ được những yếu tố đe dọa làm tích tụ amyloid. Việc này ngăn chặn sự tổn thương não. Một việc thiết yếu nữa là cần tăng cường sức khỏe cho bộ não. Bạn càng giúp các synapse vững bền hơn, các mảng amyloid sẽ càng khó tích tụ và khó phá hủy các synapse.

Điều này trở nên hoàn toàn dễ hiểu từ nghiên cứu được trình bày tại hội nghị thường niên của Hội khoa học thần kinh (Hoa Kỳ) vào cuối năm 2016. Các nhà khoa học phân tích bộ não của những bệnh nhân tử vong ở tuổi 90, những người vẫn còn duy trì được trí nhớ tuyệt vời ở độ tuổi đó. Một số bộ não xuất hiện lỗ chỗ mảng amyloid. Rõ ràng là, bằng một cách nào đó, não của những người sống thọ có khả năng miễn nhễm với "sự phá hủy synapse và trí nhớ" gây ra bởi amyloid. Điều này có thể xảy ra như thế nào? Các nghiên cứu theo dõi vẫn đang được tiến hành, nhưng có hai giả thiết nổi trội. Một là nếu một người có trình độ học vấn tốt và sử dụng trí óc trong suốt cuộc đời, họ có thể có đủ lượng synapse được dự trữ, dư sức đối trọng với sự mất synapse do mảng amyloid. Giả thuyết còn lại là, một số cơ chế sinh hóa có thể tham gia chiến đấu chống lại amyloid, có lẽ bằng cách thanh lọc chúng khiến chúng không thể phá hủy các synapse, hoặc các cơ chế này củng cố synapse đủ để chống lại sự tấn công của amyloid.

Tôi rất ủng hộ việc bạn làm tất cả mọi thứ có thể để giúp hồi phục chức năng nhận thức. Đồng thời, tôi cũng rất ủng hộ việc tận dụng những cơ chế hóa - sinh học để giúp các synapse đề kháng lại sự tàn phá của các mảng amyloid. Để não hoạt động ở mức tốt nhất, bạn cần các yếu tố hỗ trợ neuron và synapse, bao gồm một

số nội tiết tố (hormone), yếu tố sinh dưỡng và chất dinh dưỡng. Chương trình ReCODE cung cấp những phương thức để thúc đẩy các yếu tố này.

Trong số các hợp chất củng cố synapse, có các yếu tố sinh dưỡng BDNF có nguồn gốc từ não (brain-derived neurotrophic factor) – một chất có thể được gia tăng thông qua việc tập thể dục; các hormone như estradiol và testosterone, có thể được tối ưu hóa thông qua việc kê đơn thuốc hay bổ sung vào chế độ ăn; các chất dinh dưỡng như vitamin D và folate. Điều thú vị là, khi bộ não bị sụt giảm các hợp chất tăng cường neuron và synapse như BDNF, não sẽ đáp ứng bằng cách sản xuất ra các amyloid.

Bạn sẽ thấy danh sách các yếu tố góp phần sản sinh amyloid và làm suy giảm nhận thức – nói cách khác là những yếu tố gây bệnh Alzheimer – ngày càng dài ra, từ những quá trình kích thích viêm cho đến sự đề kháng insulin, sự thiếu hụt hormone, sụt giảm nồng độ vitamin D hay chất BDNF (cũng như các yếu tố sinh dưỡng có liên quan) và cuối cùng là việc mất các chất dinh dưỡng cũng như yếu tố hỗ trợ khác. Chúng ta cần đo lường và giải quyết tất cả các yếu tố này nếu muốn tối ưu khả năng quay ngược sự sụt giảm nhận thức.

3. Thải trừ độc tố

Nếu bạn bị một con rắn cắn và tiêm nọc độc vào người, bạn cần dùng kháng độc tố – một chất gắn kết với nọc độc rắn để bất hoạt nó. Trên thực tế, các phân tử amyloid cũng đóng vai trò tương tự khi não bộ bị nhiễm các kim loại độc hại như đồng và thủy ngân, hay các độc tố sinh học như độc tố vi nấm tạo ra bởi nấm mốc. Bằng cách gắn vào các chất độc này, amyloid ngăn chặn việc chúng phá hủy các tế bào thần kinh.

Một lần nữa, vì việc ngăn ngừa sự hình thành của các mảng amyloid là điều tối quan trọng, phác đồ ReCODE đã đem lại một phương pháp hiệu quả để giảm quá trình kích hoạt amyloid vốn bất lợi cho cơ thể. Điều này bắt đầu từ sự nhận diện việc phơi nhiễm các độc tố, loại bỏ nguồn tiếp xúc và sau đó là quá trình khử độc. Các bước này bao gồm việc sử dụng các thực phẩm giúp thải độc tố như rau củ họ cải, bổ sung nước tinh khiết, dùng phương pháp xông hơi đối với một số độc tố chuyên biệt và gia tăng các loại phân tử thiết yếu như glutathione (chất chống oxy hóa). Bằng cách đó, bộ não không còn lý do để sản xuất vô tội vạ amyloid nữa.

***

Sau khi bạn đã làm tất cả những gì có thể để loại bỏ ba yếu tố nguy hại bao gồm tình trạng viêm, thiếu hụt yếu tố hỗ trợ synapse và sự phơi nhiễm độc tố, việc thiết yếu là tái tạo các synapse đã mất, bảo vệ những synapse mới và còn nguyên vẹn. Một lần nữa, nghiên cứu từ nhiều nhóm khoa học đã nhận diện các phức hợp giúp tăng cường sự hình thành synapse, tôi sẽ giải thích chi tiết sau.

Có thể bạn đã nhận ra rằng, chương trình tôi vừa mới tóm tắt hoàn toàn khác so với việc chỉ kê một đơn thuốc. Các bệnh mãn tính phức tạp như bệnh Alzheimer có nhiều yếu tố góp phần, đó là lý do ta cần tối ưu hóa việc điều trị bằng cách tác động vào tất cả các thành tố góp phần – nghĩa là một chương trình có thể điều chỉnh linh hoạt tùy theo mỗi bệnh nhân chứ không chỉ đơn giản là uống một viên thuốc.

ReCODE không chỉ bao hàm việc điều trị toàn diện như vậy. Nó còn cho thấy hiệu quả cao hơn. Nó không phải một viên đạn bạc nhắm đến một rối loạn đơn thuần. Nó là loại *đạn ghém*(*) bằng bạc nhắm vào nhiều thành tố gây suy giảm nhận thức.

(*) *Đạn ghém (hay còn gọi là đạn hoa cải): Khi nổ làm văng ra những viên bi nhỏ làm cho tầm sát thương rộng hơn.*

Đạn ghém bằng bạc: vừa quý vừa hữu dụng hơn.

PHẦN 2
MỔ XẺ BỆNH ALZHEIMER

Chương 5

Tâm trạng bế tắc: Từ giường bệnh đến phòng thí nghiệm và ngược lại

Đó là một câu đố bị gói trong vùng bí ẩn của một điều phức tạp. Có lẽ có một chìa khóa ở đâu đó quanh đây.

- NGÀI WINSTON CHURCHILL NOI VỀ NƯỚC NGA NĂM 1939

Không gì hấp dẫn tôi hơn những hoạt động của não bộ con người, cũng như cuộc hành trình từ lúc chúng tôi quan sát những tế bào não tan rã sau khi phát triển trong đĩa thí nghiệm đến niềm vui tột cùng khi chứng kiến những con người tuyệt vọng và khổ sở hồi phục ngoạn mục, trở lại với công việc và vòng tay gia đình của họ. Chuỗi hành trình đó như một bộ Sherlock Holmes, cứ tiếp diễn và được hé lộ không ngừng.

Tuy nhiên, không phải ai cũng hứng thú với cái chết của các tế bào dưới kính hiển vi. Do đó, những dòng mô tả về nghiên cứu khoa học thường khá buồn ngủ, bạn đọc có thể sẽ cảm thấy mí mắt nặng dần khi đọc tới chương này. Vợ của tôi, một bác sĩ gia đình xuất sắc nhưng không đặc biệt hứng thú với nghiên cứu cơ bản, thỉnh thoảng hay bị khó ngủ. Những lúc đó, tôi thường kể cho cô ấy nghe những kết quả nghiên cứu tôi cho là thú vị nhất hiện nay. Trong vòng một nốt nhạc, cô ấy lăn ra ngủ, mặc tôi tự diễn thuyết cho chính mình.

Trong chương này, tôi mô tả căn cứ khoa học của bệnh Alzheimer – mô hình mà tôi và các đồng nghiệp đã phát triển trong hơn ba thập kỷ nghiên cứu về những cơ chế căn bản của hiện tượng thoái hóa thần kinh. Đây cũng chính là cơ sở trị liệu của chương trình

ReCODE.

Tất cả chi tiết và ngóc ngách của những khám phá này nằm trong hơn 200 trang báo cáo khoa học của chúng tôi. Giống như vợ tôi, bạn đọc có thể sẽ muốn bỏ qua chương này và cả chương kế tiếp để đi thẳng tới những chương viết về điều trị và đánh giá trên lâm sàng (từ **Chương 7** đến **Chương 11**). Nhưng ai mà biết được, cũng có thể bạn sẽ cảm thấy hào hứng với chương này khi thử nhìn nhận vấn đề một cách khoa học.

Gần cuối năm nhất tại Học viện Công nghệ California (Caltech), tôi tình cờ đọc được một cuốn sách cực kỳ hấp dẫn tên là *The Machinery of the Brain*(Tạm dịch: Cơ chế của bộ não), viết bởi bác sĩ - kỹ sư Dean Wooldridge(*).

(*) *Woolridge được biết tới nhiều nhất dưới biệt danh W - đồng sáng lập công ty tiên phong về không gian và điện tử TRW*

Chỉ vài tháng trước đó, tôi còn đang lướt sóng ở Hawaii cùng những người bạn từ Câu lạc bộ Lướt ván Greenback. Nhưng rồi tôi chia tay với tiếng gầm đại dương của vùng biển Kewalo Basin và bãi lướt sóng đầy cá mập có biệt danh Lò Đốt Rác (Incinerators) để đến với thủ phủ của giới nghiên cứu khoa học: Caltech. Đây là nơi những bộ óc lỗi lạc nhất trái đất đã khám phá ra bí ẩn lỗ đen vũ trụ và vật chất tối, các bộ máy di truyền phân tử và cơ sở sinh lý - tâm thần học của hiện tượng phân đôi não bộ trong suốt một khoảng thời gian dài, được đánh dấu bởi 35 giải Nobel, cũng là nơi làm bối cảnh cho bộ phim truyền hình ăn khách "Vụ Nổ Lớn" (The Big Bang Theory).

Wooldridge và Caltech đã mở rộng tầm nhìn của tôi – tới những con côn trùng có hành vi bản năng nhưng không có khả năng lý luận, tới cơ sở sinh lý học của liệu pháp sốc điện, tới khái niệm lạ lùng về việc hai bán cầu não hoạt động độc lập nhau như thể hai thực thể trong một cái đầu! Điều đó quả là lôi cuốn, và tôi đã bị chủ đề não bộ cuốn hút cả đời!

Trong thập niên 70, nhà sinh học Seymour Benzer, một trong những giáo sư tôi yêu thích, đã dùng *Drosophila* – một loại ruồi giấm nhỏ bé hay bu đậu vào những quả chuối chín nẫu trong bếp – để phát hiện ra những gen quy định cho hành vi. Kết quả thật ngạc nhiên! Ông ấy đã xác định được một gen quy định cho khả năng học và trí nhớ (phát hiện đầu tiên thuộc lĩnh vực này). Những con ruồi đột biến không có gen này được gọi là ruồi "dốt" – một ví dụ phản ánh thói quen của các nhà sinh học phân tử, thích

đặt những tên gọi đầy hình tượng cho các gen và kiểu đột biến mà họ khám phá được.

Benzer đã phát hiện một gen khác làm ruồi giấm ngủ cả ngày và thức cả đêm, một gen (gọi là *savoir-faire*) làm cho con đực giỏi chuyện giao phối, một gen làm chúng mất khả năng lấy lòng con cái, thậm chí là cả gen tạo ra những con ruồi "gay", hay một gen khiến cho bộ não chúng thoái hóa giống với bộ não của những bệnh nhân mắc Alzheimer.

Từ khi phát hiện được từng gen đơn lẻ trong các trường hợp trên, Benzer tìm được loại protein mà mỗi gen đó sản xuất ra(*). Sau nhiều năm nghiên cứu cật lực, ông cũng khám phá ra ảnh hưởng của mỗi protein cùng với vị trí mà nó tác động trong bộ não của loài ruồi giấm. Điều đó đã giúp ông tìm ra các cơ chế phân tử đằng sau việc học tập và trí nhớ, các nhịp ngày đêm (hay còn gọi là nhịp hằng ngày, được căn cứ theo đồng hồ sinh học của bạn), hành vi tình dục và nhiều chức năng khác của bộ não ruồi giấm.

(*) Gen được cấu thành bởi các chất hóa học gọi là A, T, C, G. Những tổ hợp của chúng mã hóa cho các khối vật chất tạo nên protein. Vì thế, bằng việc khám phá ra các gen và cấu phần của chúng. Benzer có thể tìm ra các protein mà mỗi gen sản xuất ra.

Đầu thập niên 70, tôi đang làm việc trong một phòng nghiên cứu hóa học, tìm hiểu về các trạng thái phân tử bộ ba, cơ học lượng tử và sự truyền năng lượng. Mặc dù những chủ đề này có vẻ khó hiểu nhưng chúng đều dẫn tới câu hỏi sau: Liệu chúng ta có thể hiểu được bản chất của các bệnh liên quan đến bộ não như bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson và bệnh Lou Gehrig, giống như Benzer đã tìm ra nền tảng di truyền học của hành vi qua việc phân tích chức năng bộ não ruồi Drosophila? Dựa vào đó, chúng ta có thể áp dụng các nguyên tắc hóa học cốt lõi này để tìm ra cách chữa bệnh hiệu quả không?

Sau đó, tôi nhận ra một điều. Đó là tôi cần chuyển từ phòng nghiên cứu đến trường y khoa để học về các chứng bệnh của bộ não con người. Tôi cần hiểu tường tận về những gì mà nhóm bệnh thoái hóa thần kinh – Alzheimer, Parkinson, Lou Gehrig và nhiều bệnh khác – đã gây ra cho bệnh nhân, đồng thời cần nắm được những thay đổi về khía cạnh bệnh học thần kinh đã xảy ra trong bộ não của họ. Tôi cũng cần hiểu những đợt bệnh sẽ diễn ra như thế nào để nhìn thấu các cơ chế thiết yếu tác động đến những căn bệnh đáng sợ này. Nếu tôi muốn nuôi hy vọng đóng góp vào việc tìm ra các biện pháp chữa trị hiệu quả, tôi cần phải đào sâu và

hiểu hơn về chúng.

Thời đó là thời của bác sĩ Marcus Welby, là lúc các trường y khoa tập trung vào mảng chăm sóc sức khỏe ban đầu. Lúc bấy giờ, cả nước Mỹ phát cuồng với ý tưởng "bác sĩ gia đình". Vì vậy, những người muốn tiếp tục sự nghiệp y khoa bằng cách theo đuổi song song hai hướng – nghiên cứu y sinh và khám chữa bệnh – được xem như những ứng viên hạng hai.

Tại một cuộc phỏng vấn, người đến từ một khoa của một trường đại học đang trên đà phát triển đã nói với tôi rằng tôi đang phí phạm cuộc đời nếu muốn trở thành bác sĩ lâm sàng thay vì là nhà khoa học. Khi tôi tranh luận rằng việc kết hợp kiến thức khoa học cơ bản và độ nhạy cảm lâm sàng đối với nhu cầu của bệnh nhân sẽ đem lại lợi thế cho một người bác sĩ, anh ta ngửa hai bàn tay lên trời, nhún vai và nói: "Được rồi, bạn có thể muốn làm điều gì đó khác biệt cho thế giới này".

Cậu nhóc ngây thơ 21 tuổi là tôi khi đó hơi run rẩy vì nghe người khác nói rằng việc trở thành bác sĩ lâm sàng không thể giúp tôi "tạo ra sự khác biệt". Vậy mà ngược lại, chín năm sau, sau khi tốt nghiệp y khoa tại Duke, làm bác sĩ nội trú Nội khoa tại Duke và sau đó là bác sĩ nội trú Nội thần kinh tại Đại học California, San Francisco (UCSF), tôi đã được gọi một cách nể trọng là "vị bác sĩ lâm sàng muốn làm nghiên cứu cơ bản".

Một trong những lý do đầu tiên khiến tôi chọn làm nội trú Nội thần kinh tại UCSF là vì vị giáo sư trẻ tên Stanley Prusiner. Lúc bấy giờ, Stan đang nghiên cứu một nhóm các bệnh hiếm gặp gọi là các bệnh xốp não có lây(*). Như tên gọi đã thể hiện, bệnh này có thể lây từ bộ não này sang bộ não khác. Nhóm bệnh này bao gồm cả những bệnh như bệnh bò điên.

(*) *Tên gọi cho thấy căn bệnh này có thể lây truyền từ bộ não này sang bộ não khác, làm cho não xuất hiện các lỗ trông giống miếng bọt biển.*

Stan tiếp tục được trao giải Nobel năm 1997 cho lĩnh vực Sinh lý học/Y khoa nhờ khám phá về các prion, một thuật ngữ ông dùng để mô tả những vật chất – nhỏ hơn cả siêu vi và chỉ chứa protein mà không có vật chất di truyền – đã gây ra các căn bệnh này.

Sau khi hoàn thành chương trình nghiên cứu sinh hậu tiến sĩ trong mảng những bệnh thoái hóa thần kinh tại Phòng nghiên cứu Prusiner, tôi lập một phòng nghiên cứu riêng vào năm 1989 tại Đại học California, Los Angeles (UCLA). Tôi muốn giải quyết

hai câu hỏi (có liên quan với nhau) đã tạo động lực cho tôi từ thuở ban đầu. Câu hỏi đầu tiên là: "Tại sao các tế bào não thoái hóa trong những bệnh như Alzheimer?". Câu hỏi thứ hai là: "Sự thoái hóa thần kinh phát sinh từ các tín hiệu sinh lý phát triển quá mức, hay đơn thuần là bệnh lý, không liên quan gì đến hoạt động sinh lý của cơ thể?".

Nói cách khác, có phải bệnh Alzheimer chỉ đơn giản do hên xui, giống như việc tình cờ bị giọt a-xít nhỏ lên bàn tay hoặc bị bức xạ vũ trụ phóng trúng? Hay bệnh Alzheimer là chủ đề thú vị hơn nhiều, có nền tảng sâu hơn nhiều? Hoặc có cái gì đó thể hiện sự thay đổi trong các chức năng của não bộ chăng?

Như nhà vật lý học lỗi lạc Richard Feynmen từng nói: "Tạo Hóa chỉ dùng những sợi chỉ dài nhất để dệt nên những họa tiết. Vì thế, mỗi mảnh nhỏ của tấm thảm đều hé lộ cả một tổ chức tổng thể của nó". Đây là một tin tức tuyệt vời dành cho các nhà vật lý đang nghiên cứu những hạt cơ bản (quark). Nhưng các "sợi chỉ" của bệnh Alzheimer có hé lộ những sự thật nền tảng về bộ não không? Và liệu chúng có chỉ ra con đường để đảo ngược những tiến trình thoái hóa?

Lý do làm cho việc phân biệt giữa hai khả năng sau – liệu quá trình thoái hóa là may rủi hay đã được lập trình (nghĩa là một quá trình sinh lý bình thường của bộ não vì lý do nào đó đã bị kích hoạt quá mức) – trở nên thiết yếu là vì: cách chữa trị cho mỗi hướng trên khác nhau một trời một vực! Nếu sự thoái hóa thần kinh xảy ra được ví như một tai nạn làm rớt giọt a-xít lên bộ não, bạn sẽ cần trung hòa a-xít và cân nhắc dùng các tế bào gốc để tái tạo lại những vùng não nơi những tế bào thần kinh ban đầu đã mất. Thay vào đó, nếu sự thoái hóa thần kinh xảy ra theo kiểu kích hoạt một chương trình nội tại trong não – điều mà một bộ não bình thường, lành mạnh cũng sẽ có – thì bạn sẽ cần tiếp cận theo cách khác: cần hiểu cặn kẽ chương trình nội tại này để xem vấn đề phát sinh từ đâu, rồi quay ngược tiến trình và khôi phục bộ não về trạng thái khỏe mạnh.

Quá trình tự chết tế bào không gây đau đớn, nó tạo ra nhiều thay đổi

Khi tôi thành lập phòng nghiên cứu năm 1989, chúng ta chưa có cách trực tiếp nào giúp phân biệt hai khả năng này. Lý do đơn giản là chúng ta không thể tạo ra một mô hình giản lược của bệnh thoái hóa thần kinh trong đĩa thí nghiệm (đĩa petri).

Không giống với việc đem tế bào ung thư ra khỏi người bệnh và nuôi chúng trong phòng thí nghiệm để nghiên cứu biểu hiện cũng như mức độ chống chịu của chúng, bạn không thể xẻ bộ não của một người sống và lấy vài tế bào thần kinh ra như vậy. Hơn nữa, thời đó không có cách nào để đo lường những tác động của bệnh Alzheimer trong đĩa petri. Vì thế, để quan sát chính xác những gì đã làm cho các điểm tiếp hợp thần kinh (synapse) và tế bào thần kinh (neuron) bị phá hủy ở những bệnh nhân mắc bệnh thoái hóa thần kinh như Alzheimer, chúng ta cần một phương pháp để nuôi các tế bào đó trong đĩa petri, nhằm tái hiện lại các bước chúng đã trải qua, dẫn đến sự tàn phá của Alzheimer.

Một môi trường nuôi cấy tế bào thần kinh như vậy phải điều chỉnh được về mặt di truyền, nghĩa là chúng ta có thể thay đổi các gen trong các tế bào, quan sát xem điều đó thay đổi biểu hiện và diễn tiến bệnh như thế nào trong đĩa petri. Và mô hình *in vitro*(*) này sẽ cần giả lập căn bệnh một cách trung thực.

(*) *In vitro có nghĩa "ở trong kính", dùng để chỉ nơi nuôi cấy tế bào hoặc thực hiện các thí nghiệm trong một đĩa thí nghiệm hoặc ống nghiệm. Ngược với in vitro là in vivo, nghĩa là trong một cơ thể sống, ví dụ trên chuột thí nghiệm.*

Hiển nhiên, các tế bào trong ống nghiệm không cần phải chống chịu hay bị mất mát trong chính cái tổ của chúng, cũng không có chức năng "nhìn" được hình ảnh một người quen lâu năm. Nhưng theo lý thuyết, chúng có thể trải qua cùng một quá trình thoái hóa như các tế bào trong bộ não của người bị Alzheimer – khá giống với việc các nhà nghiên cứu ung thư có thể nuôi tế bào ác tính trong ống nghiệm để theo dõi tiến triển, và nhất là quan sát đáp ứng của chúng với các loại thuốc có tiềm năng trị ung thư.

Chúng tôi không thể thực hiện mô hình in vitro như vậy đối với bệnh thoái hóa thần kinh. Vào đầu thập niên 90, có một nỗi ngờ vực lan rộng trong giới khoa học thần kinh, rằng những mô hình như vậy không liên quan với bệnh. Theo kiến thức thông thường, với bất kỳ quá trình nào xảy ra trong vòng vài giờ hay vài ngày trên đĩa petri, khả năng cao là chúng không có liên hệ gì với tiến trình đã xảy ra từ năm này qua năm khác ở bệnh nhân mắc bệnh thoái hóa thần kinh. May thay, kiến thức thông thường đó hóa ra là sai, chúng tôi khám phá ra rằng mô hình thí nghiệm đơn giản mà nhóm tôi phát triển đã trở thành công cụ cho phép chúng tôi phát triển những phác đồ điều trị có hiệu quả đầu tiên, có khả năng quay ngược tiến trình sa sút trí tuệ.

Vào năm 1994, tôi và các đồng nghiệp trong nhóm nghiên cứu bắt đầu nuôi các tế bào não người và chuột trong các đĩa petri (Các tế bào của người được lấy từ u nguyên bào thần kinh hoặc u tế bào thần kinh đệm. Các tế bào ung thư này phát triển và tăng sinh hầu như vô tận, vì thế cung cấp một nguồn các dòng tế bào cực kỳ hữu ích cho nghiên cứu. Gần đây, những tế bào này đã được thay thế phần lớn bởi các tế bào gốc. Đáng tiếc, tế bào gốc vẫn chưa có mặt vào năm 1994). Chúng tôi sử dụng một quá trình gọi là chuyển nạp, trong đó chúng tôi thêm các gen liên quan đến bệnh Alzheimer và các bệnh thoái hóa thần kinh khác vào trong các tế bào rồi quan sát chúng.

Ban đầu, các tế bào đó trông không thay đổi. Về cơ bản, chúng không khác gì những tế bào không bị chuyển nạp các gen gây bệnh. Tuy nhiên, thật đáng kinh ngạc, chúng có thể tự tiêu hủy bất thình lình! Cụ thể là, khi chúng tôi phá hủy các tế bào khỏe mạnh ở nhóm đối chứng bằng cách lấy đi các dưỡng chất và thêm chất có độc tính nhẹ vào đĩa petri, chúng sẽ chống lại những chất đó và vẫn tồn tại được. Nhưng khi chúng tôi làm cho môi trường sống của các tế bào bị chuyển gen gây bệnh thoái hóa thần kinh trở nên tồi tệ, chúng đều chết. Hầu như chả có chút sức chống chọi nào với môi trường. Điều đó giống như việc cả một tiểu đoàn đồng loạt đầu hàng ngay sau khi quân địch mới khai hỏa những phát súng đầu tiên. Ngạc nhiên thay, hiện tượng này xảy ra trong tất cả trường hợp – dù gen được cài vào là của bệnh Lou Gehrig, Huntington hay Alzheimer.

Dù vậy, khi xem xét kỹ hơn, chúng tôi nhận ra các tế bào của bệnh Alzheimer và những căn bệnh khác không chết theo cách truyền thống. Không hề! Chúng đã kích hoạt chương trình tự tiêu hủy – một chuỗi những phản ứng sinh hóa phá hủy tế bào từ bên trong, giống như thể tế bào đã tự thực hiện cuộc thảm sát chính nó. Nói một cách cường điệu hóa ví dụ minh họa ở trên, tiểu đoàn của chúng tôi không hề chống trả khi bị tấn công, chúng đã tự sát bằng chính vũ khí của mình. Lần đầu tiên chứng kiến điều này xảy ra, tôi thấy sốc và cả phấn khích. Lần đầu tiên trong đời, chúng tôi quan sát được hiệu ứng của một bệnh thoái hóa thần kinh không phải trong bộ não người mà là trên những tế bào tí hon trong đĩa petri – quá trình chỉ diễn ra trong vài ngày. Điều này đã mở ra mọi khả năng đặt câu hỏi về loại liệu pháp khả dĩ ngăn chặn hoặc quay ngược được tiến trình trên.

Khi xảy ra vào đúng thời điểm và đúng vị trí, hiện tượng tế bào tự sát là một quá trình hết sức bình thường. Ví dụ, trong khoảng thời gian bạn đếm đến hai, đã có 1 triệu bạch cầu trong cơ thể bạn tự

tiêu! Sau đó, chúng được thay thế bởi 1 triệu tế bào bạch cầu mới. Hiện tượng chết tế bào theo chương trình là điều thiết yếu đối với nhiều chức năng trong cơ thể. Chúng ta sẽ không thể sống sót nếu không có chúng. Nếu tế bào không tự chết đi, những ngón tay của chúng ta sẽ bị dính với nhau như mạng nhện (vì phần mô giữa các ngón không tự tiêu đi), bộ não của ta sẽ phát triển vượt ra khỏi hộp sọ, và những bệnh ung thư sẽ lan tràn khắp cơ thể (bởi vì các tế bào ác tính sẽ tồn tại mãi mà không tự tiêu đi như bình thường), cùng với rất nhiều rắc rối khác. Vì thế, sự tự chết của tế bào là quá trình thiết yếu để sinh tồn.

Mặt khác, quá nhiều tế bào tự tiêu hủy ở vị trí sai hoặc vào thời điểm sai sẽ gây ra dị tật bẩm sinh hoặc phá hủy cơ quan của cơ thể. Như thí nghiệm năm 1994 cho thấy, chúng có thể gây ra những bệnh như Alzheimer. Khám phá về hiện tượng các gen liên quan đến Alzheimer làm tế bào não tự tiêu hủy đã dẫn chúng tôi đến điều chúng tôi đang tìm kiếm: có được một mô hình giản lược để nghiên cứu bệnh Alzheimer trong đĩa thí nghiệm.

Giờ đây, chúng tôi đã có thể đặt câu hỏi về các cơ chế nền tảng đã chi phối quá trình đó và thử nghiệm các biện pháp chữa trị có tiềm năng. Dĩ nhiên, bất cứ điều gì chúng tôi tìm ra đều cần được xác thực lại, trước tiên là trên động vật thí nghiệm mang các gen bệnh Alzheimer (chúng được gọi là những mô hình bệnh Alzheimer trên chuột biến đổi gen) và sau cùng là trên bệnh nhân.

So với việc khám phá ra một mảnh ghép đơn độc trong bức tranh Alzheimer trên chuột thí nghiệm mất gần 6 tháng, chúng tôi có thể tìm ra điều tương tự trong mẻ nuôi cấy tế bào chỉ trong vài ngày. Khung thời gian này đem lại cơ hội tuyệt vời để chúng tôi nhanh chóng xử lý một số lượng khổng lồ các cơ chế (có thể liên quan đến bệnh Alzheimer) cần được nghiên cứu, cũng như để tầm soát hàng ngàn các hợp chất nhằm nhận diện những chất nào giúp chặn đứng các cơ chế sinh bệnh nói trên.

Thời khắc Eureka đầu tiên

Bộ não của mỗi người chúng ta được ví như một chiếc máy tính có sức mạnh đáng nể. Chúng chứa khoảng 100 tỷ tế bào thần kinh (neuron), mỗi tế bào có trung bình 10.000 kết nối với các tế bào khác, gộp lại thành gần một nghìn triệu triệu – 1.000.000.000.000.000 kết nối, hay còn gọi là điểm tiếp hợp thần kinh (synapse). Mỗi cảm xúc, mỗi suy nghĩ, mỗi ký ức, mỗi quyết định, mỗi động tác múa hoàn mỹ, mỗi ý tưởng sáng tạo, mỗi âm mưu toan tính, mỗi cử chỉ thanh lịch, mỗi hành vi khủng bố, mỗi

tội lỗi, mỗi hành động tử tế của con người – tất cả đều bắt nguồn từ những kết nối này, vốn là cách mà các tế bào não liên lạc với nhau.

Bất kỳ suy nghĩ nào hình thành bởi con người – từ quyết định của ông tổng trấn Pontius Pilate giải Chúa Jesus đến Núi Sọ để hành hình, đến Julius Caesar khi nhận ra ngay cả Brutus cũng phản bội ông, hay lựa chọn của bạn khi ghé tiệm cà phê Starbucks hôm qua lẫn trong lần đi bầu cử gần đây nhất – đều là kết quả của những tín hiệu được truyền dọc theo từng tế bào thần kinh, băng qua synapse để tới tế bào thần kinh tiếp theo trong một mạng lưới nhất định, rồi di chuyển tới tế bào thần kinh kế, cứ thế tiếp tục cho tới khi bạn nói ra hoặc bước đi hoặc thể hiện bất cứ cử chỉ nào ngoài đời thật, tương ứng với suy nghĩ trong não bộ.

Mỗi tế bào thần kinh của não cần một phương thức thu nhận thông tin từ bên ngoài vào các trung khu tương ứng của chúng ở trong não. Chúng làm được điều đó nhờ có gắn những thụ thể. Đó là những phân tử chất đạm (protein), được sản xuất từ trong lòng tế bào và đưa ra ngoài bề mặt giống như kiểu một camera an ninh được vận chuyển từ nhà máy sản xuất đến nơi lắp đặt. Các thụ thể cảm nhận những gì đang xảy ra trong môi trường bên ngoài mỗi tế bào (cũng như môi trường bên trong), bao gồm rất nhiều thông tin ở cấp độ phân tử.

Có thụ thể nhạy cảm với nội tiết tố (hormone) từ tuyến giáp và các hormone khác liên quan đến vitamin D. Có thụ thể nhạy với estradiol, với yếu tố tăng trưởng thần kinh, hoặc với dopamine – chất dẫn truyền thần kinh liên quan đến cảm giác trông đợi phần thưởng. Các thụ thể có thể nhận biết được các phân tử từ bên ngoài (hoặc bên trong, tùy thuộc loại thụ thể) tế bào, bắt giữ chúng như kiểu cửa hàng bánh mì đón nhận chiếc xe tải chở đầy bột đường rồi hướng dẫn tế bào cách phản hồi tương ứng, khởi đầu một chuỗi các phản ứng hóa sinh bên trong tế bào(*).

(*) *Quá trình phản hồi với thông tin bên ngoài tế bào bằng những phản ứng hóa sinh khởi đầu bên trong tế bào được gọi là "chuyền nạp tín hiệu"*

Mỗi thụ thể làm việc này hàng tỷ lần trong một ngày. Nếu không như thế, có lẽ chúng ta đã là những sinh vật không có sự sống. Vì thế, khi chúng tôi tình cờ khám phá ra một thụ thể ở phần nền não trước, khu vực não thường bị tác động nhất trong bệnh Alzheimer, và không hiểu nó đang làm chức năng gì, chúng tôi cực kỳ tò mò.

Chúng tôi đặt giả thuyết rằng thụ thể này ít nhiều có liên quan đến sự thoái hóa tế bào. Nền tảng của giả thuyết này dựa trên trình tự các amino acid của thụ thể (các amino acid là những "viên gạch" hóa học tạo nên các protein, giống như một viên ngọc trong chuỗi ngọc đeo cổ). Tuy nhiên, giả thuyết này có vẻ mâu thuẫn, bởi vì có một điều ít người biết về chức năng của thụ thể này là nó gắn vào (và tương tác chặt chẽ với) các phối tử tên là neurotrophin – chất góp phần vào việc tế bào ở trạng thái khỏe mạnh thay vì chết đi.

Lúc bấy giờ, Shahrooz Rabizadeh – một sinh viên trẻ xuất sắc của đại học UCLA – đang làm việc trong phòng thí nghiệm của tôi. Em ấy đã chuyển đoạn gen này (tên là p75NTR, một loại thụ thể phổ biến của neurotrophin) vào trong các tế bào thần kinh, làm cho tế bào sản xuất ra loại thụ thể này, rồi sau đó thêm vào phối tử neurotrophin tương ứng và đo lường mức độ chết tế bào diễn ra sau đó.

Vào tháng 12 năm 1992, em ấy đem dữ liệu vào văn phòng tôi và nói rằng thí nghiệm đã thất bại. Sự kết hợp phối tử – thụ thể có vẻ đã làm giảm tổng lượng tế bào chết đi, thay vì tăng lên.

Ngày nay, các thí nghiệm thú vị và nhiều tính phát kiến nhất – những khoảnh khắc tìm ra một chất hóa học không nhìn thấy được, hoặc một tế bào vụn vặt có thể làm chấn động địa cầu – thường không được thành công như mong đợi. Nhưng không phải lúc nào chúng cũng thất bại toàn tập: chúng chỉ cho ra những kết quả đi ngược lại so với kỳ vọng của bạn.

Trong phép biện chứng Hegel về chính đề → phản đề → tổng hợp, kết quả không mong đợi và trái ngược như thế đem lại một phản đề rất cần thiết để tổng hợp nên tri thức mới. Những kết quả của Shahrooz cũng vậy. Khi phối tử của neurotrophin gắn vào thụ thể của chúng, chúng không kích hoạt thụ thể để khởi động sự chết tế bào, vì thế giả thuyết của chúng tôi không đúng. Nhưng với sự lắt léo đầy bất ngờ, chúng tôi phát hiện ra rằng bản thân một thụ thể không gắn với phối tử – vốn là trạng thái "bất hoạt" của thụ thể – lại kích hoạt tế bào đi vào quá trình tự tiêu hủy! Các tế bào vốn được nghĩ rằng sẽ không bị tác động – những tế bào có thụ thể "bất hoạt" vì không có phối tử – đã đồng loạt tự tiêu hủy. Và ngay trước khi tế bào chết đi, các liên kết thần kinh giữa chúng sẽ biến mất.

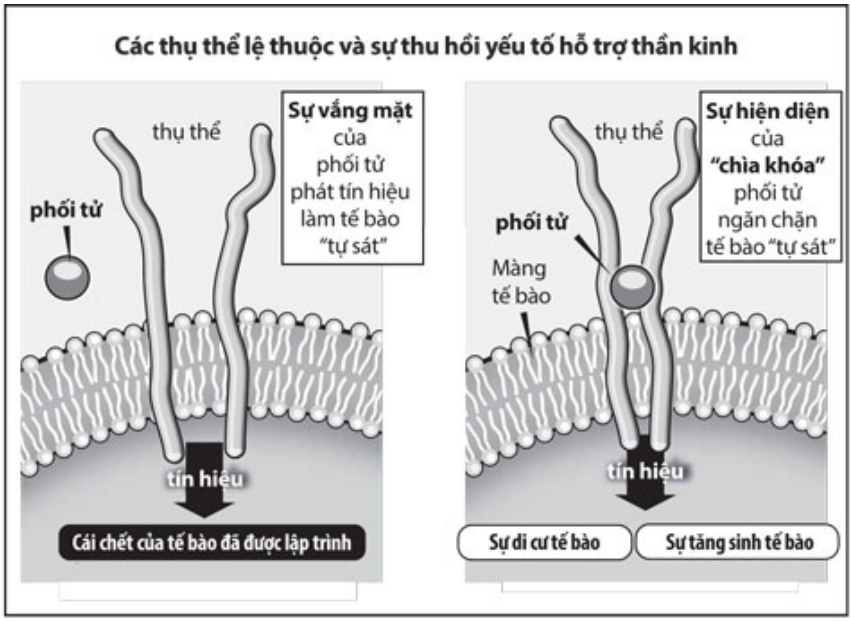
Khoan đã! Vậy là loại phối tử gắn với p75NTR sẽ gây bất hoạt hoàn toàn cơ chế tự tiêu hủy này. Nói ngắn gọn là phối tử đó sẽ ngăn

chặn tế bào "tự tử". Chúng tôi đã tìm ra một loại thụ thể hoàn toàn mới, loại sẽ khởi động quá trình chết tế bào ngay cả khi chúng ta vẫn tưởng các thụ thể đang ở trạng thái bất hoạt – tức là lúc không gắn phối tử – và ngược lại. Chúng ngăn chặn sự chết tế bào khi phối tử đã gắn kết.

Điều này giống như việc tìm ra một loại ổ khóa mới, ngay khi chìa khóa (phối tử) được rút ra khỏi ổ, cả căn nhà sẽ bị thiêu rụi. Điều này cũng có nghĩa, một khi có tế bào nào đó sản xuất ra loại thụ thể này, nó sẽ trở nên phụ thuộc vào – nói cách khác là "bị nghiện" với – phối tử: chìa khóa phải nằm trong ổ khóa, nếu không mọi thứ sẽ xảy ra như ta đã biết.

Những hậu quả của việc tạo ra loại thụ thể này đối với tế bào thần kinh về cơ bản sẽ quyết định ranh giới sống hay chết của tế bào. Một khi tế bào thần kinh sản xuất thụ thể này, sự tồn tại của nó lệ thuộc vào neurotrophin: chìa khóa mang tên neurotrophin phải nằm trong thụ thể, nếu không tế bào thần kinh sẽ chết. Vì thế, chúng tôi gọi những thụ thể này là các thụ thể lệ thuộc, và công bố kết quả trên Science1, một tạp chí hàng đầu.

Lúc bấy giờ là đợt nghỉ lễ, tôi đã lái xe vòng vòng hàng giờ liền trong lơ đễnh, tâm trí luôn bận nghĩ đến những thụ thể mới này – một thứ ngoại lệ với tất cả những gì tôi được dạy về sự hoạt hóa thụ thể. Tôi nhận ra, đặc điểm hành vi của những thụ thể này gợi ý rằng chúng có thể liên quan tới sự phát triển của phôi, cũng như sự phát triển và lan rộng của các loại ung thư và các bệnh thoái hóa thần kinh. Đây chính xác là trường hợp của chúng tôi. Nó giúp chúng tôi hiểu sâu hơn căn bệnh Alzheimer. Có khi nào các tế bào não bị tổn thương trong bệnh Alzheimer đã bị kích hoạt quá trình tự tiêu hủy khi những thụ thể phụ thuộc mất gắn kết với phối tử của chúng?


Các thụ thể lệ thuộc và sự thu hồi yếu tố hỗ trợ thần kinh
thụ thể
phối tử
Sự vắng mặt của phối tử phát tín hiệu làm tế bào "tự sát"
tín hiệu
Cái chết của tế bào đã được lập trình
thụ thể
phối tử
Màng tế bào
Sự hiện diện của "chìa khóa" phối tử ngăn chặn tế bào "tự sát"
tín hiệu
Sự di cư tế bào
Sự tăng sinh tế bào

Hình 1. Các thụ thể lệ thuộc khởi động sự chết tế bào khi chúng không được gắn vào phối tử tương ứng, nhưng điều này sẽ bị vô hiệu hóa nếu phối tử gắn vào loại thụ thể lệ thuộc.

Sức mạnh của một lý thuyết mới phụ thuộc vào độ chính xác của các dự đoán, vẻ đẹp của tính giản đơn và tầm quan trọng của các ứng dụng sâu rộng từ nó. Đối với lý thuyết thụ thể phụ thuộc, nó đã dự đoán chính xác sự thay đổi ở mức phân tử của hiện tượng di căn tế bào ung thư, gợi ý một phương pháp mới trong điều trị loại biến chứng ung thư tồi tệ nhất – sự di căn tế bào ung thư khắp cơ thể. Như bạn sẽ thấy, nó cũng đem lại cho chúng tôi manh mối đầu tiên về cách điều trị hiệu quả bệnh Alzheimer. Sự đơn giản của lý thuyết này cho phép chúng tôi hiểu được một chuỗi phức tạp các quan sát về sự phát triển và xâm lấn của khối u, sự di căn, sự lão hóa, sự thoái hóa thần kinh, kể cả tính ứng dụng cực kỳ rộng lớn và đầy triển vọng của chúng.

Đã có 21 thụ thể phụ thuộc được nhận diện, bảy hội nghị quốc tế được tổ chức, hàng trăm bài báo khoa học được xuất bản, tất cả đều cho thấy rằng các thụ thể kiểm soát sự phụ thuộc dựa trên đủ loại phân tử khác nhau, từ các yếu tố hướng thần kinh cho đến các hormone hay các phân tử neo giữ tế bào nằm đúng vị trí. Chúng đóng rất nhiều vai trò ngoài việc kiểm soát sự di căn của tế bào ung thư. Chúng kiểm soát một phần sự phát triển phôi thai, sự trùng khớp giữa thông tin tiếp nhận với đích đến nằm trong hệ thần kinh và sự co nhỏ tế bào khi không được chống đỡ tốt.

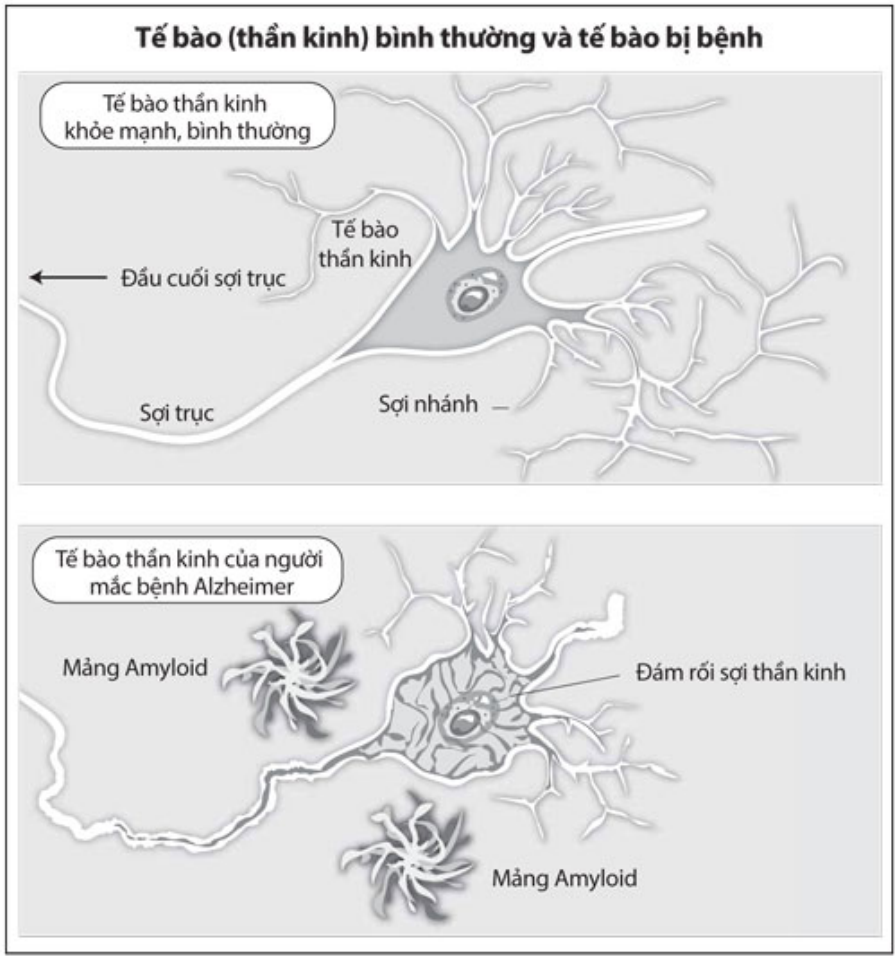
Chúng tôi muốn biết liệu các thụ thể này có liên quan gì đến bản

thân căn bệnh Alzheimer hay không. Nếu có, làm thế nào tất cả những mảnh ghép tri thức – từ hơn 50.000 bài báo được công bố về bệnh Alzheimer – ăn khớp với nhau?(*)

(*) *Các thụ thể phụ thuộc cũng đóng vai trò trong sự di căn khối u, thông qua việc các tế bào phóng thích từ khối u ban đầu và lan rộng đến nhiều vị trí cách xa trong cơ thể*

Tôi không thể ngừng nghĩ về điều tôi đã từng đọc được khi còn là sinh viên năm nhất đại học. Năm 1928, Paul Dirac (người đã đoạt giải Nobel Vật lý học vào năm 1933) tự hỏi liệu có một thứ gì đó tương tự một "lỗ hổng" điện tử (electron "hole"). Có nghĩa là một thứ gì đó đối nghịch với "điện tử" (electron) không. Năm 1932, loại phần tử mà ông ấy dự đoán – đối điện tử, hay còn gọi là positron – được khám phá ra, đã chứng minh sự tồn tại của phản vật chất. Các thụ thể phụ thuộc được tìm thấy trên các tế bào thần kinh đã gửi đến chính tế bào thần kinh ấy thông điệp "Hãy chết đi!" mỗi khi chúng thiếu gắn kết với các phân tử neurotrophin. Các neurotrophin vì thế được ví như các phân tử cứu-sống hoặc ngăn-chặn-sự-tiêu-hủy.

Tôi tự hỏi liệu có tồn tại một dạng đối-trophin (anti-trophin) nào hay không. Theo lý thuyết, đây sẽ là một phân tử ngăn cản các neurotrophin không gắn kết được với thụ thể phụ thuộc, có lẽ do đối- trophin đã chiếm lấy vị trí gắn kết đó trên thụ thể phụ thuộc (Quay trở lại hình tượng tiệm bánh của chúng tôi, lúc này xe tải chở đầy bột đường không thể tiến vào cửa giao nhận hàng nếu một xe tải chở than củi khác đã đỗ ở vị trí đó). Nếu một phân tử đối-trophin đã chiếm chỗ của neurotrophin, các thụ thể sẽ gửi tín hiệu "Hãy chết đi!" tới các tế bào thần kinh như thể không hề có sự tồn tại của neurotrophin tại đó. Ngạc nhiên thay, chúng tôi phát hiện ra rằng đây chính xác là những gì xảy ra trong bệnh Alzheimer.


Tế bào (thần kinh) bình thường và tế bào bị bệnh
Tế bào thần kinh khỏe mạnh, bình thường
Tế bào thần kinh
Đầu cuối sợi trục
Sợi trục
Sợi nhánh
Tế bào thần kinh của người mắc bệnh Alzheimer
Mảng Amyloid
Đám rối sợi thần kinh
Mảng Amyloid

Hình 2. Bộ não của bệnh nhân Alzheimer chứa các mảng amyloid và các đám rối sợi thần kinh.

Sự thật về bệnh Alzheimer

Như bác sĩ Aloysius Alzheimer đã quan sát thấy ở một bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer (căn bệnh này được đặt theo tên của ông), bộ não của họ xuất hiện nhiều mảng và đám rối. Các mảng này, trông như một quầng bông của giống cây bạch đàn Mỹ, chủ yếu được tạo thành bởi loại phân tử peptide amyloid-beta (Aβ) như tôi đã giải thích trong **Chương 1.**

Điều tiếp tục gây trở ngại cho các nhà thần kinh học là phân tử amyloid-beta vẫn có vai trò chức năng ở người bình thường, nhưng vẫn độc hại đối với các tế bào thần kinh, đặc biệt là khi tồn tại ở dạng các chuỗi amyloid-beta ngắn gọi là các oligomer.

Hóa ra, những phân tử amyloid-beta đáp ứng đúng những điều

kiện mà bạn trông đợi ở một chất đối-trophin: chúng liên kết với nhiều thụ thể trên các tế bào thần kinh, ngăn chặn quá trình cần thiết để giữ các thụ thể không gửi đi tín hiệu "Hãy chết đi!" tới các tế bào thần kinh. Thỉnh thoảng, hoạt động đối-trophin là hoạt động lành mạnh. Như tôi nói ở trên, trong một vài tình huống, các tế bào cần phải tự tiêu hủy – như khi chúng bị tổn thương hoặc không thực hiện được chức năng nữa – và hy sinh để nhường chỗ cho các tế bào khác thay thế. Nhưng nếu hoạt động đối-trophin diễn ra quá mức, hoạt động này sẽ làm cho nhiều thụ thể phụ thuộc gửi đi tín hiệu "Hãy chết đi!" tới các tế bào thần kinh.

Bức tranh thực sự về bệnh Alzheimer dần rõ ràng. Một phân tử được gọi là amyloid-beta, vốn hoạt động như một chất đối-trophin tích lũy ở nồng độ cao trong não, kích thích các thụ thể phụ thuộc giảm đi các liên kết giữa chúng (những điểm tiếp hợp này là điều thiết yếu cho quá trình ghi nhớ, chúng mất đi trong bệnh Alzheimer) và cuối cùng là tiêu diệt các tế bào thần kinh. Vậy điều gì đã gây ra sự tích lũy quá mức amyloid-beta?

Để hiểu được điều đó, chúng tôi cần xem xét xem amyloid-beta có nguồn gốc từ đâu, nói cách khác là chúng được tạo nên từ phân tử gì. Theo lý lẽ, phân tử đó được gọi là protein tiền chất amyloid – APP (amyloid precursor protein). Như chúng tôi đã khám phá ra vào năm 2000, bản thân APP là một thụ thể phụ thuộc, nó giống với những thụ thể phụ thuộc được mô tả ở trên. Chúng nhô ra trên bề mặt của các tế bào thần kinh(*), đặc biệt là ở vị trí gần các điểm tiếp hợp thần kinh.

(*) Và trên bề mặt các tế bào khác, ở mức độ ít hơn.

APP là một thụ thể có kích thước lý tưởng. Nó bao gồm 695 "viên ngọc" amino acid trong một chuỗi ngọc (Bản thân amyloid-beta chỉ là một phần nhỏ của APP, chứa 40 hay 42 amino acid). Việc biết chính xác cách APP hoạt động với vai trò thụ thể phụ thuộc sẽ giúp ta hiểu cặn kẽ hơn về nguyên nhân đằng sau bệnh Alzheimer.

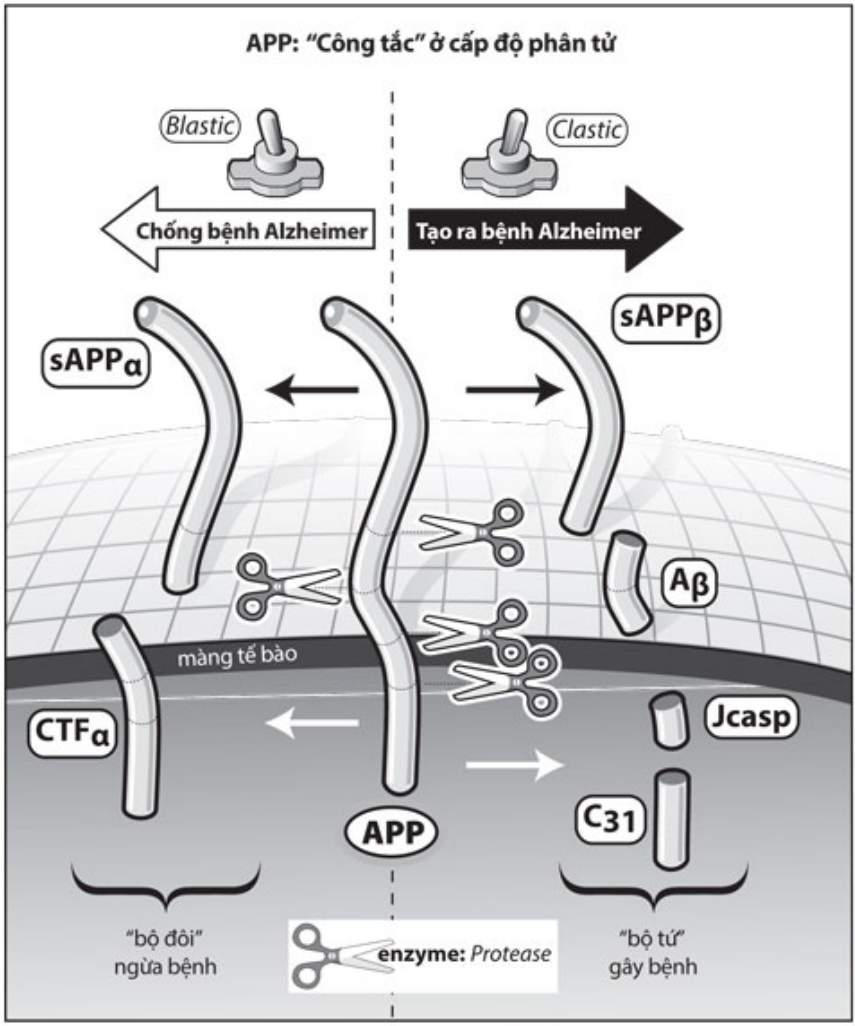
Sau khi APP được các tế bào thần kinh sản xuất, nó được phân cắt bởi những "cây kéo" là các phân tử protease. Những cây kéo này hoặc là cắt ở 3 vị trí dọc theo chuỗi 695 amino acid, hoặc là ở 1 vị trí nhất định. Dĩ nhiên, vị trí cắt khác nhau tạo ra các phân đoạn khác nhau, giống như việc bạn cắt chiếc bánh pasta ở chỗ này sẽ tạo ra những miếng bánh hình thù khác với khi bạn cắt ở chỗ kia hay chỗ nọ.

Trong trường hợp của APP, khi ta cắt nó tại 3 vị trí nhất định(**) sẽ tạo ra 4 phân tử peptide: sAPPβ (APP beta hòa tan – soluble APPβ), Jcasp, C31 và amyloid-beta. Tất cả 4 peptide này đều đóng vai trò trong các quá trình ẩn sau bệnh Alzheimer: sự mất các kết nối thần kinh của não, kiểu như các đầu "tận thần kinh" vốn vươn ra ngoài để kết nối với các tế bào thần kinh khác, nay đã teo quắt lại và kích hoạt sự chết tế bào theo chương trình.

(**) Chúng được gọi là vị trí β (beta), vị trí y (gamma) và vị trí caspase

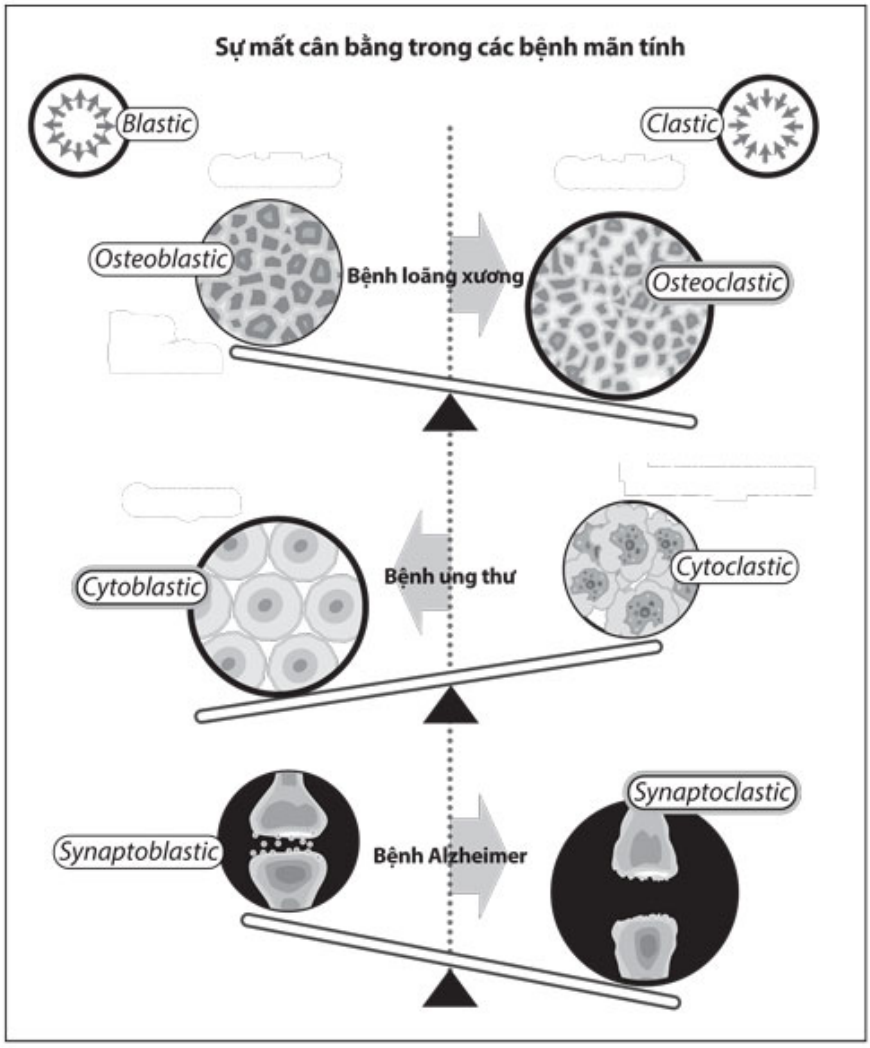
Mặt khác, APP cũng có thể được phân cắt tại 1 vị trí. Nếu vậy, kết quả chỉ có 2 peptide được tạo ra: sAPPα và αCTF. Bộ đôi này có tác động trái ngược hoàn toàn với bộ tứ peptide ở trên. Chúng duy trì các kết nối thần kinh, nuôi dưỡng các nhánh và đầu "tận thần kinh", giúp chúng phát triển dài ra đồng thời chặn đứng chương trình tự sát của các tế bào thần kinh. Nói ngắn gọn, chúng là những peptide chống lại bệnh Alzheimer.

Tôi cược rằng bạn đã hiểu ra nút thắt ở đây: để giảm nguy cơ mắc Alzheimer, ta phải giảm thiểu sự sản xuất "bộ tứ" gây bệnh và sản xuất tối đa "bộ đôi" ngăn ngừa bệnh Alzheimer. Rõ ràng, đây không phải điều cứ muốn là được. Nhưng bạn có thể làm nó xảy ra bằng cách thực hiện phác đồ ReCODE.



Hình 3. APP có thể được phân cắt tại 1 vị trí (tạo ra 2 đoạn chống lại sự tạo thành bệnh Alzheimer), hay được cắt tại 3 vị trí (tạo ra 4 phân đoạn gây ra căn bệnh này).

Để tôi nhắc lại một lần nữa, vì đây là những hiểu biết rất nền tảng về ReCODE. Tùy vào cách phân tử APP được phân cắt thế nào, các sản phẩm tạo ra sẽ hỗ trợ những quá trình liên quan đến sự tạo thành và duy trì trí nhớ của tế bào hoặc phá hủy chúng. Như bạn đã biết, mỗi bệnh nhân Alzheimer đều đang ở bên thiệt hại trên cán cân lợi-hại này, khi APP bị cắt theo kiểu tạo ra bộ tứ phá hủy trí tuệ.



Hình 4. Sự mất cân bằng giữa tín hiệu tạo xương (sản sinh) với hủy xương (tái hấp thu) là cốt lõi của nhiều bệnh mãn tính như loãng xương, ung thư và bệnh Alzheimer.

Tương tự, những người đang có nguy cơ tiến triển bệnh Alzheimer cũng đang bị lệch về phía thiệt hại. Trong não bộ của họ, các phân tử APP cũng bị phân cắt quá nhiều theo hướng tạo ra bộ tứ phá hủy hơn là bộ đôi củng cố khả năng trí tuệ. Với những người này, những bộ tứ tạo ra chưa tích tụ đủ lâu để gây ra sự mất trí nhớ trầm trọng và sụt giảm trí tuệ rõ rệt. Tuy nhiên, bạn có thể chắc rằng – dù chưa được kiểm chứng – chuyện đó sớm muộn gì cũng sẽ xảy ra.

Việc bị lệch về phía thiệt hại trên cán cân của một quá trình sinh lý thiết yếu không chỉ diễn ra trong não bộ. Nó còn là cơ chế nền

tảng của bệnh loãng xương, là tình trạng mất xương xảy ra rõ rệt ở người già (và thường gặp ở giới nữ), bên cạnh các chứng bệnh khác.

Trong bệnh loãng xương, người ta tìm thấy sự mất cân bằng giữa quá trình tạo xương (được thực hiện bởi các tế bào gọi là "tạo cốt bào") và quá trình tiêu xương (được thực hiện bởi các tế bào gọi là "hủy cốt bào").

Sự mất cân bằng này cũng giống như việc bạn thuê cùng lúc hai nhà thầu sửa nhà, một bên muốn đập bớt còn một bên muốn xây thêm. Bạn có thể tưởng tượng điều gì sẽ xảy ra nếu nhà thầu thứ nhất đã có mặt và đang dùng búa tạ hăng say đập tường. Trong khi đó, nhà thầu thứ hai đang phải loay hoay chạy vòng quanh khu nhà tìm nơi gửi xe. Kết quả, nhà bạn cứ sập dần.

Đó là điều đã xảy ra trong bệnh loãng xương: hoạt động tạo xương bị áp đảo bởi hoạt động hủy xương (tiêu xương). Bạn mất dần mô xương, có nguy cơ cao bị loãng xương và gãy các xương quan trọng, gây nguy hiểm tính mạng.

Chúng tôi khám phá ra rằng, bệnh Alzheimer cũng có nhiều điểm tương đồng. Thay vì việc phá hủy xương việc lấn át tạo xương, quá trình phá hủy các synapse (gây ra bởi bộ tứ phá hủy) lấn át quá trình sản xuất và duy trì chúng (vốn là công việc của bộ đôi củng cố nhận thức). Nói cách khác, tín hiệu hủy synapse áp đảo tín hiệu tạo synapse.

Nhờ vậy, chúng tôi hiểu ra điều tiếp theo mình cần giải đáp chính là: điều gì quyết định tỷ lệ tương quan giữa bộ tứ phá hủy và bộ đôi xây dựng trong bộ não một người nào đó?

Bò điên và ma cà rồng

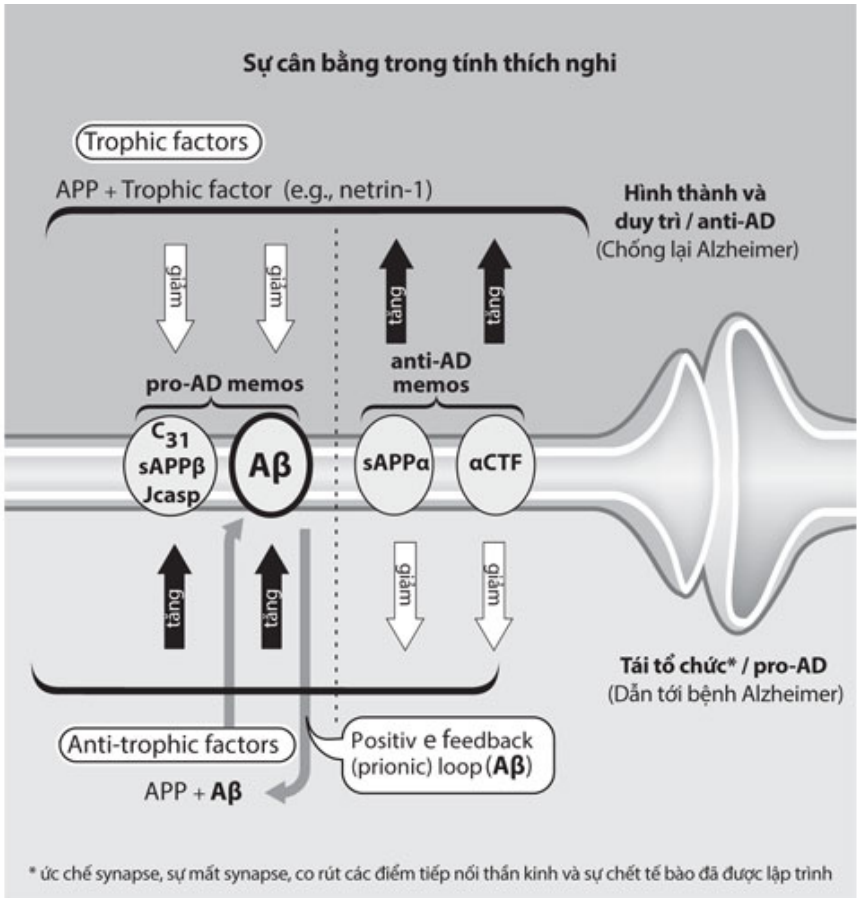
Hóa ra, cách thức phân tử APP được phân cắt – theo kiểu cắt tại ba vị trí (tạo thành bộ tứ gây bệnh Alzheimer) hay cắt tại một điểm (tạo thành bộ đôi nuôi dưỡng tế bào thần kinh) – được quyết định bởi loại phân tử có liên kết với nó.

Nếu APP bắt giữ một phân tử gọi là netrin-1 (có nguồn gốc từ ngôn ngữ Sanskrit, "netr" nghĩa là "người hướng dẫn"), APP được phân cắt tại một vị trí, cho ra hai phân tử sAPPα và αCTF – hỗ trợ sự tăng trưởng của các sợi trục thần kinh và các synapse xung quanh cũng như trạng thái khỏe mạnh của tế bào thần kinh, ngăn chặn quá trình chết tế bào[2].

Thay vào đó, nếu APP bắt giữ amyloid-beta, APP sẽ được cắt tại ba vị trí, tạo ra bộ tứ các phân tử gây bệnh Alzheimer. Như bạn đã biết, bộ tứ đó bao gồm amyloid-beta. Đúng vậy, khi amyloid-beta được tạo thành từ việc phân cắt APP, nó tiếp tục gắn vào các phân tử APP khác, kích thích APP tạo ra nhiều amyloid-beta!

Có thể bạn đang tự hỏi amyloid-beta vốn dĩ được tạo ra từ đâu. Câu hỏi này nghe có vẻ giống vấn đề "con gà có trước hay quả trứng có trước": cần phải có amyloid-beta để làm APP bị phân cắt theo kiểu tiếp tục tạo ra amyloid-beta. Nhưng hãy nhớ rằng APP là một thụ thể phụ thuộc, vì thế nó chỉ cần lấy đi loại phân tử hỗ trợ (như netrin-1), quá trình domino sẽ bắt đầu, và APP sẽ sản xuất ra amyloid-beta.

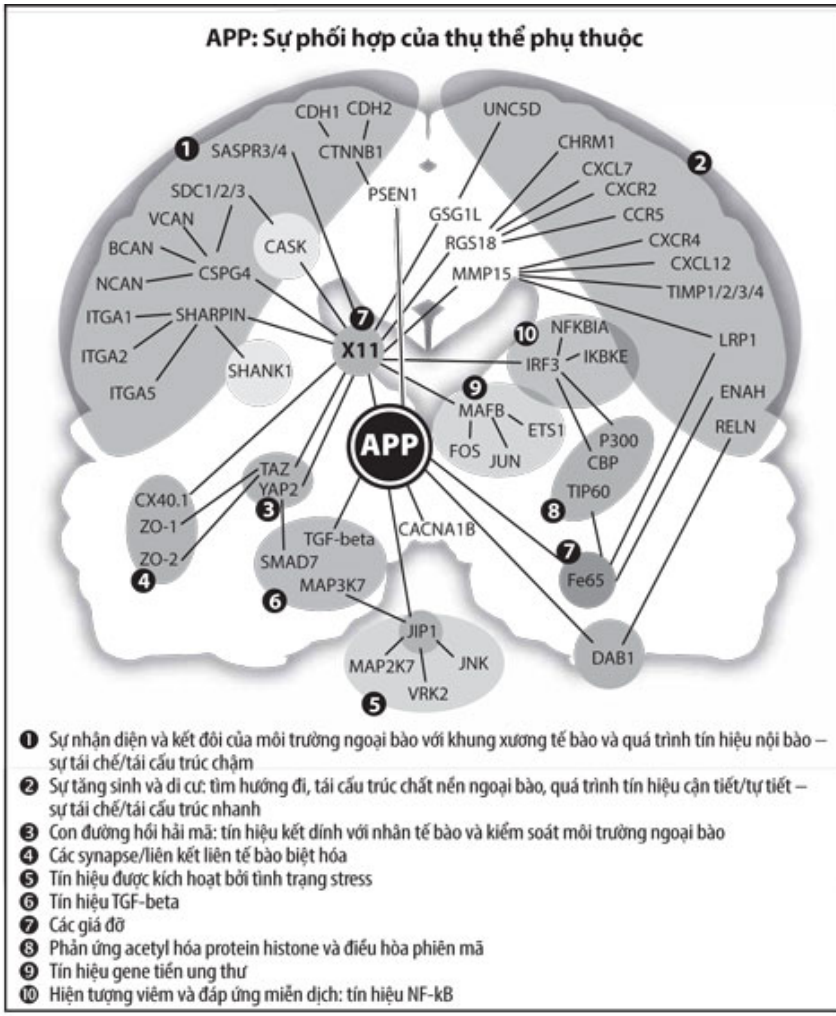
Việc khám phá ra "amyloid-beta là nguyên nhân khiến APP sản xuất nhiều amyloid-beta hơn" cho thấy amyloid-beta có đặc tính của một prion.



Hình 5. APP (amyloid precursor protein) có thể tăng cường sự tăng trưởng của sợi nhánh thần kinh và duy trì các synapse, hỗ trợ sự hình thành và duy trì trí nhớ; hoặc tăng cường sự co rút các nhánh của sợi thần kinh, dẫn đến sự mất trí nhớ. Khi netrin-1 liên kết với APP sẽ dẫn đến tăng trưởng, khi peptide Aβ liên kết với APP sẽ gây co rút.

Tương tự các prion trong bệnh bò điên, amyloid-beta có thể tự sao chép chính chúng mà không cần vật chất di truyền (vốn là cách mà các tế bào sản xuất tất cả các loại protein khác). Như một con ma cà rồng tí hon, amyloid-beta "đớp" lấy thụ thể APP và tạo ra một tiểu ma cà rồng khác.

Hai phân tử APP và amyloid-beta cùng tạo ra thứ gọi là vòng prion, quá trình lặp đi lặp lại tạo thành vòng luẩn quẩn, sản xuất ngày càng nhiều amyloid-beta có tính phá hủy neuron và synapse. Đây là lý do ReCODE được thiết kế ra để đảo ngược quá trình cân bằng APP, làm giảm kiểu phân cắt tạo ra amyloid-beta (có tính phá hủy synapse) và tăng quá trình phân cắt tạo ra hai peptide hỗ trợ synapse là sAPPα và αCTF.



Hình 6. Mạng lưới kết nối APP. Bạn có thể nhìn thấy rất nhiều thông tin "đầu vào" tham gia vào sự cân bằng liên quan đến bệnh Alzheimer.

Để tôi tóm tắt lại. Các tế bào thần kinh (neuron) có gắn các thụ thể gọi là APP. Khi APP bắt giữ một loại phân tử tên là netrin-1 lơ lửng trong môi trường nội tế bào, nó gửi một tín hiệu đến các neuron, giúp chúng duy trì sự khỏe mạnh và đảm nhiệm tốt chức năng. Khi APP không bắt giữ được netrin-1 và thiếu các kết nối hỗ trợ khác, nó sẽ gửi đi một tín hiệu hoàn toàn khác, ra lệnh cho neuron tự tiêu hủy.

Việc bắt giữ các phân tử đang lơ lửng cũng có khả năng tạo một hiệu ứng thứ hai trên bản thân APP: khi thụ thể APP bắt giữ phân tử amyloid-beta, nó giải phóng một dòng thác các phản ứng hóa học làm cho APP bị phân cắt theo kiểu tạo ra amyloid-beta. Số

lượng amyloid- beta bắt đầu áp đảo so với netrin-1. Do đó, thụ thể APP ngày càng ít khả năng bắt giữ được netrin-1 và tăng khả năng bắt giữ amyloid-beta. APP dừng việc gửi đi các tín hiệu mang thông điệp "Sống khỏe mạnh nhé!" tới các neuron, cuối cùng làm cho neuron và các synapse của nó bắt đầu sự chết tế bào theo chương trình.

Vì thế, bất cứ cách điều trị Alzheimer hiệu quả nào cũng cần có phương pháp chuyển đổi quy trình APP theo hướng gửi đi các tín hiệu hỗ trợ và tránh xa hướng tạo ra tín hiệu phá hủy. Trong chuỗi các thí nghiệm tiếp theo, chúng tôi tìm kiếm tất cả các yếu tố có chức năng này, không chỉ netrin-1 và amyloid-beta.

Thực tế là APP có đáp ứng – nghĩa là chịu tác động trực tiếp hay gián tiếp – với hàng tá loại phân tử. Quan trọng là tất cả đều có liên hệ với bệnh Alzheimer: estrogen và testosterone, hormone tuyến giáp và insulin, phân tử NF-κB của quá trình viêm và "phân tử của sự sống thọ" sirtuin SirT1 (nổi tiếng là được hoạt hóa bởi chất resveratrol có trong rượu vang đỏ), vitamin D,... Những phân tử này và nhiều loại khác đều có tác động lên thụ thể APP và lên chuyện APP bị cắt thành các phân đoạn gây bệnh hay ngăn ngừa bệnh Alzheimer.

Tương tự, chúng ta có các yếu tố liên quan đến giấc ngủ và sự căng thẳng. Mặc dù các yếu tố này thoạt nhiên có vẻ không liên quan, nhưng chúng đều góp phần vào nguy cơ mắc bệnh Alzheimer vì chúng có tác động đòn bẩy lên điểm mấu chốt của quá trình hình thành bệnh Alzheimer. Giống như phát biểu của Archimedes về việc "nếu có một điểm tựa và một đòn bẩy đủ dài, chúng ta có thể dịch chuyển cả Trái đất", những phân tử và các yếu tố cũng có điểm then chốt tương tự, tại đó APP bị thúc đẩy đi vào con đường tiêu hủy các synapse và neuron hay đi theo con đường duy trì và bồi đắp chúng.

Điều này nghe có vẻ quá phức tạp? Nó đúng là như vậy đấy. Bạn có thể trông đợi gì khi đối mặt với các quá trình xảy ra trong một hệ thống phức tạp, đồ sộ bậc nhất vũ trụ – bộ não con người? Tuy vậy, thực tế là mọi thứ cũng không khác lắm so với những gì đã xảy ra trong tiệm bánh mà tôi vẫn nhắc tới ở trên.

Tiệm bánh này quản trị doanh thu rất cẩn thận – từ doanh số bán bánh quy bơ và các sản phẩm khác, từ nguồn tiền lãi ngân hàng, từ việc thỉnh thoảng cho thuê không gian ngoài trời để tổ chức tiệc tùng. Cửa tiệm muốn đảm bảo có đủ doanh thu để chi trả cho nhân công, nguyên vật liệu, các đồ dùng cần thiết, tiền thuê mặt

bằng và các chi phí khác. Liệu nó có đủ tiền trả chi phí chạy lò nướng bánh sáu hay bảy ngày một tuần không? Đủ để trả lương cho hai hay ba thợ phụ không? Có đủ vốn dành dụm để cải tiến lò nướng bánh cũ, lắp đặt một cái máy vi tính mới, thay mới trần nhà cũ kỹ để trông sáng sủa hơn không? Tiệm có nên cho người thợ làm bánh lớn tuổi nghỉ hưu, người mà gần đây hay nhầm lẫn giữa độ C và độ F khi điều chỉnh lò nướng bánh không?

Tương tự, bộ não của bạn không ngừng đánh giá những thông tin "đi vào" và "đi ra": những cấu trúc nào giúp nó có đủ nguồn tài nguyên để vận hành, cái nào cần được thay thế, cái nào cần được nghỉ hưu,... Nó có gần một triệu tỷ các kết nối thần kinh cần được cấp nguồn năng lượng. Khi tới lúc cần hình thành một ký ức mới hoặc học một kỹ năng mới, nó cần tái cấu trúc một vài trong số các synapse có sẵn hoặc tạo ra một synapse hoàn toàn mới. Bên cạnh các thông tin đầu vào khác, quá trình này cần năng lượng, các nguyên liệu thô và sự vận hành của não. Mỗi thông tin đi vào hệ thống đều có một thụ thể phụ thuộc của riêng nó, là thứ hoạt động như một người kế toán, chuyên môn xử lý một loại thông tin nhất định: thụ thể testosterone lưu giữ thông tin về tần suất chúng được kích hoạt, thụ thể cho vitamin D cũng vậy, và các thụ thể chuyên biệt khác cũng thế.

Mỗi người kế toán được chuyên môn hóa như vậy, báo cáo trạng thái của chúng cho APP – thứ có vai trò như một giám đốc tài chính. Vì thế, chúng tôi phát hiện ra rằng APP thực sự là một thụ thể phụ thuộc chỉ huy, phản hồi không chỉ với một thông tin đầu vào duy nhất, mà hơn thế là tích hợp thông tin từ nhiều thụ thể khác.

APP tổng hợp chúng để quyết định xem năng lượng tạo ra có đủ để duy trì các synapse ở vùng ngoại vi của não hay không. Nếu có, và có đủ không gian cần thiết cho quá trình tái cấu trúc và mở rộng, vị giám đốc tài chính là APP sẽ gửi ra hai tín hiệu: sAPPα và αCTF, bộ đôi giúp duy trì các neuron và synapse. Khi đó, bộ não chính là toàn bộ các hệ thống giúp duy trì và tăng trưởng các synapse. Nhưng nếu vị giám đốc tài chính này nhận được tin từ các thụ thể phụ thuộc là chúng không thu thập đủ thông tin đầu vào, nó sẽ phát đi một tín hiệu khác: bộ tứ phá hủy sAPPβ, amyloid-beta, Jcasp, và C31 bắt đầu hành động.Những phân tử này bắt đầu một chiến dịch cắt giảm các synapse tại một hoặc nhiều vùng của não.

Khi chúng ta còn trẻ, hai quá trình này – xây dựng, duy trì synapse và phá hủy synapse – luôn ở trạng thái cân bằng động.

Khi chúng ta học hỏi, các synapse được tạo thành và củng cố. Khi chúng ta cố quên đi (ví dụ như model của chiếc xe hơi bạn vừa gặp ngay trước khi về tới nhà đêm qua là gì?), các synapse từng giúp củng cố (thường là trong thời gian rất ngắn, như trong ví dụ xe hơi trên) sẽ khiến ký ức đó tan rã thành nhiều mảnh để được tái chế và dùng cho các synapse khác liên quan đến những ký ức quan trọng hơn.

Những hoạt động tạo thành và phá hủy synapse luôn được giữ cân đối. Chúng ta giữ lại thông tin cần thiết và loại bỏ phần dư thừa.

Khi chúng ta già đi, các thông tin đầu vào cần cho việc tăng trưởng và duy trì synapse – như các hormone, các chất dinh dưỡng và nhiều hơn thế nữa – ngày càng ít đi. Các thụ thể tương ứng với chúng sẽ thông báo điều này cho "vị chỉ huy" APP. Thế là bộ tứ phá hủy được gửi ra: mạng lưới khổng lồ các synapse của bộ não không thể duy trì được nữa. Đã đến lúc cần quá trình cắt giảm một cách chiến lược và được điều phối chặt chẽ.

Bước này nghe có vẻ thật kinh khủng – ai lại ủng hộ việc mất đi các tế bào thần kinh và synapse chứ? Nhưng bản chất của việc cắt giảm này không phải là bệnh lý. Như tôi và đồng nghiệp của tôi – bác sĩ Alexei Kurakin – đã viết: trong nhiều trường hợp, "bệnh" Alzheimer là chương trình cắt giảm nội bộ đối với mạng lưới synapse rộng lớn và vĩ đại của bộ não. Nói một cách ngắn gọn, nó có lợi cho bộ não, nếu bạn hiểu theo nghĩa rất rộng của từ "có lợi". Bởi vì những gì bộ não làm khi thực hiện việc cắt giảm khá đơn giản: nó đang giữ lại và bảo tồn những chức năng quan trọng cần cho sự sống, không tiêu hao năng lượng hay các nguồn lực cho việc hình thành những ký ức không cần thiết.

Nếu được lựa chọn giữa việc ghi nhớ cách nói chuyện (hoặc hô hấp hoặc điều hòa thân nhiệt) và ghi nhớ việc gì đã xảy ra trong bộ phim chiếu lại tối hôm qua, bộ não của bạn sẽ chọn cái đầu tiên. Khi cần mở rộng trí nhớ, các chương trình có giá trị nhất và thường được dùng nhất của mỗi người – những kỹ năng công việc, những kỹ năng liên quan đến sở thích cá nhân – thường được ưu tiên hơn thay vì tạo nên những ký ức mới.

KHI NALA 55 TUỔI, CÔ BẮT ĐẦU GẶP KHÓ KHĂN TRONG CÔNG VIỆC. Cô dần bị mất trí nhớ tiến triển. Anhr chụp PET cho thấy lỗ chỗ những mảng amyloid trong bộ não của cô và xét nghiệm di truyền phát hiện cô đang mang một đoạn gen ApoE4 (đoạn gen mà cô được di truyền từ bố mẹ cô là gen ApoE3).

Phát hiện về mảng amyloid và trạng thái gen ApoE của Nala đều cho thấy cô mắc Alzheimer. Hình chụp MRI thể hiện nhiều vùng não của cô bị teo lại, đúng như diễn tiến của căn bệnh. Điểm số cô đạt được theo thang điểm Đánh giá nhận thức Montreal (MoCA) chỉ có 6 trên 30 điểm. Vào một số ngày, điểm số là 0.

Nala Không thể nhớ lại, không thể mặc quần áo, tắm rửa, chải tóc, đi vào nhà vệ sinh một mình, hay làm bất cứ việc gì khác trong sinh hoạt hằng ngày. Nhưng cô vẫn còn khả năng chơi piano khá điêu luyện.

Đó là tình trạng mà chúng tôi gọi là bệnh Alzheimer. Dĩ nhiên, đối với bất cứ ai đang bị Alzheimer, nghe có chút dễ chịu khi biết rằng bộ não đang cố tình "lựa chọn" để bảo tồn các chức năng sống còn và sẵn sàng đánh đổi những chức năng khác – ghi nhớ và suy nghĩ, hiểu và tưởng tượng, những gì thuộc phần con người của chúng ta. Thực tế là vậy.

Nếu "vị giám đốc tài chính" mang tên APP nhận được thông tin từ các thụ thể phụ thuộc rằng không có đủ các hormone, vitamin, chất dinh dưỡng và các chất hỗ trợ khác cho tế bào thần kinh và các synapse tồn tại, sản sinh cái mới (để hình thành ký ức mới), APP sẽ gửi đi hiệu lệnh cắt giảm số synapse. Cũng giống như triết lý "người vào sau là người ra trước" của các tập đoàn khi cần cắt giảm nhân sự, những ký ức gần đây sẽ bị mất trước, rồi mới đến các ký ức lâu đời hơn, cuối cùng là ký ức tồn tại lâu nhất. Vì vậy, các bệnh nhân Alzheimer thường nhớ về tuổi thơ 80 năm về trước của họ tốt hơn nhớ về bữa ăn sáng cách đó vài giờ. Những synapse làm nhiệm vụ điều khiển các chức năng sinh tồn như hô hấp thường được bảo tồn. Sau đó, chốt chặn cuối cùng cũng phải ra đi một cách đầy thương tiếc và cái chết ập tới.

Việc nhận ra có hàng tá phân tử có thể tác động đến APP, tương ứng với hàng tá lý do làm bạn có thể mắc Alzheimer, đã mang lại nhiều lợi ích khác ngoài việc hình thành cơ sở nền tảng cho chương trình ReCODE. Nó cũng giúp giải thích tại sao những loại thuốc đơn lẻ – đã được thực nghiệm và cấp phép – lại thất bại hết lần này đến lần khác trong việc ngăn chặn, chứ chưa nói đến quay ngược tiến trình sụt giảm nhận thức trong bệnh Alzheimer.

Lý do rất đơn giản, các công ty dược hiện nay giống như những đơn vị sửa nhà, gọi đến những hộ gia đình có mái nhà bị các hạt mưa đá to bằng trái bóng chày tấn công. Trận mưa đá đã làm mái nhà bị thủng lỗ chỗ và chủ nhà rất muốn sửa chữa chúng. Nhưng đơn vị sửa mái nhà chỉ sửa một lỗ duy nhất. Có thể họ đã sửa rất

chỉn chu, đắp lại lỗ hổng bằng lớp vật liệu cực kỳ dày chắc, làm mưa không thấm vào được. Nhưng không may là họ chẳng làm gì với 35 lỗ hổng còn lại. Căn nhà ngập tràn nước mưa đến nỗi người chủ nhà chỉ muốn tìm con thuyền Noah để chạy lụt.

Tôi đưa ví dụ về 36 lỗ hổng vì: tại thời điểm tôi viết cuốn sách này, quá trình nghiên cứu tại phòng thí nghiệm của chúng tôi đã phát hiện ra 36 yếu tố khác nhau góp phần quyết định việc APP sẽ dẫn đến con đường phòng chống hay thúc đẩy bệnh Alzheimer. Những điều này giải thích được tất cả các nguy cơ của bệnh Alzheimer, ít nhất là với mức độ đo lường của các nghiên cứu trên phạm vi dân số lớn. Vì thế, có thể còn vài yếu tố ngoài 36 chất vừa được nhắc tới, nhưng có lẽ phần còn lại không nhiều nữa, chắc chắn không lên tới con số hàng trăm.

Điều thiết yếu là vòng prion có ý nghĩa thực tế trong việc chúng ta hiểu biết và giải quyết 36 yếu tố này ra sao. Có một mức giới hạn cần đạt tới để chuyển cán cân về phía chống lại bệnh Alzheimer. Nghĩa là bạn không cần phải giải quyết hết 36 lỗ thủng. Khi bạn trám đủ số lỗ cần thiết, các lỗ còn lại sẽ không đủ để lọt quá nhiều nước mưa vào nhà.

Nếu chúng ta để hình ảnh ví dụ này qua một bên và quay lại với bệnh Alzheimer, bạn có thể hiểu là chỉ có sự hiện diện của một vài yếu tố khiến APP đi theo con đường gây bệnh Alzheimer. Những yếu tố còn lại không đủ để gây ra sự phá hủy tại đủ số tế bào thần kinh, trong thời gian đủ lâu để gây bệnh.

Hình 7. Với 36 lỗ trên mái nhà, có ít nhất 36 cơ chế khác nhau góp phần vào quá trình sinh lý bệnh của bệnh Alzheimer. Vì thế, việc chỉ sửa chữa một chỗ ít có khả năng thành công. Những kết quả xét nghiệm giúp chỉ ra kích thước của mỗi lỗ này ở từng cá nhân.

Không may là chúng ta chưa có cách nào đủ đơn giản để đo lường việc hiện diện bao nhiêu trong số 36 chất này là mức an toàn cho một người. Mặt khác, mỗi lỗ hổng có kích thước khác nhau trên từng người, tùy vào đặc điểm hóa sinh và di truyền của họ. Thế nên, tốt nhất là chúng ta nên giải quyết càng nhiều lỗ càng tốt, cho đến khi bệnh nhân có cải thiện.

Thực ra, đây chính là những gì đang được áp dụng trong việc điều trị bệnh lý tim mạch. Khi bạn giải quyết đủ một lượng nguyên nhân chủ chốt về sinh lý bệnh, ví dụ giảm chỉ số triglyceride máu

và đạt được mức cân nặng lành mạnh, bạn sẽ quay ngược được tiến trình bệnh tim mạch, loại bỏ những mảng xơ vữa động mạch như bác sĩ Dean Ornish đã chứng minh. Ngay cả khi bạn không "vá" được tất cả các lỗ hổng về phương diện tim mạch vì chế độ ăn chưa hoàn hảo hay vì bị căng thẳng trong cuộc sống, bạn vẫn có thể giảm được mảng xơ vữa, miễn là các phần khác trong toàn bộ quá trình được giải quyết tối ưu.

Việc phát hiện ra có ít nhất 36 yếu tố tác động lên khả năng bộ não sẽ đi theo con đường phá hủy synapse (cuối cùng dẫn đến bệnh Alzheimer) hay con đường bảo tồn synapse (dẫn đến đảo ngược quá trình sụt giảm khả năng nhận thức và duy trì bộ não khỏe mạnh) có một ngụ ý rõ ràng: không có một loại thuốc đơn lẻ nào là giải pháp tối ưu, giúp bộ não đi theo con đường lành mạnh. Đó là tạm chưa nói đến khả năng kéo cán cân lệch về hướng khỏe mạnh khi trước đó bộ não đã chuyển hóa theo hướng gây bệnh. Vì sao? Bởi loại thuốc như thế sẽ cần làm được tất cả những điều sau:

◆ Giảm việc phân cắt ra APPβ

◆ Giảm việc phân cắt tại vị trí γ

◆ Tăng việc phân cắt tại vị trí α

◆ Giảm việc phân cắt ra caspase-6

◆ Giảm việc phân cắt ra caspase-3

◆ Ngăn chặn sự trùng hợp chuỗi ngắn (oligomerization) amyloid-beta

◆ Tăng neprilysin

◆ Tăng IDE (insulin-degrading enzyme)

◆ Tăng sự dọn dẹp chất Aβ bởi đại thực bào

◆ Tăng quá trình tự thực bào

◆ Tăng BDNF (brain-derived neurotrophic factor)

◆ Tăng NGF (nerve growth factor)

◆ Tăng netrin-1

◆ Tăng ADNP (activity-dependent neuroprotective protein)

◆ Tăng VIP (vasoactive intestinal peptide)

◆ Giảm homocysteine

◆ Tăng hoạt động của PP2A (protein phosphatase 2A)

◆ Giảm phospho tau

◆ Tăng chỉ số thực bào

◆ Tăng độ nhạy cảm với insulin

◆ Tăng độ nhạy cảm với leptin

◆ Cải thiện sự vận chuyển trong bào tương sợi trục thần kinh

◆ Tăng cường chức năng và sự sinh tổng hợp ty thể

◆ Giảm sự phá hủy có tính oxy hóa và tối ưu sự sản xuất ROS (reactive oxygen species)

◆ Tăng cường quá trình truyền tín hiệu thần kinh cholinergic

◆ Tăng tín hiệu tạo synapse

◆ Giảm tín hiệu hủy synapse

◆ Cải thiện LTP (long-term potentiation)

◆ Tối ưu hóa lượng estradiol

◆ Tối ưu hóa lượng progesterone

◆ Tối ưu hóa tỉ lệ E2:P (estradiol so với progresterone)

◆ Tối ưu hóa nồng độ T3 tự do

◆ Tối ưu hóa nồng độ T4 tự do

◆ Tối ưu hóa nồng độ TSH (thyroid-stimulating hormone)

◆ Tối ưu hóa nồng độ pregnenolone

◆ Tối ưu hóa nồng độ testoterone

◆ Tối ưu hóa nồng độ cortisol

◆ Tối ưu hóa nồng độ DHEA (dehydroepiandrosterone)

◆ Tối ưu hóa quá trình tín hiệu và sự tiết ra insulin

◆ Hoạt hóa PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)

◆ Giảm quá trình viêm

◆ Tăng lượng resolvins

◆ Tăng cường quá trình giải độc

◆ Cải thiện sự tạo mạch máu

◆ Tăng lượng cAMP (cyclic adenosine monophosphate)

◆ Tăng lượng glutathione

◆ Cung cấp các thành phần synapse

◆ Tối ưu hóa nồng độ tất cả các kim loại

◆ Tăng lượng GABA (gamma-aminobutyric acid)

◆ Tăng tín hiệu vitamin D

◆ Tăng lượng SirT1 (silent information regulator T1)

◆ Giảm lượng NF κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)

◆ Tăng độ dài đầu mút của nhiễm sắc tử

◆ Giảm tạo sẹo tế bào thần kinh đệm

◆ Tăng cường sửa chữa bộ não qua trung gian tế bào gốc

Ngay cả khi danh sách dài ở trên không làm bạn thấy mệt mỏi, đây cũng là một yêu cầu rất cao đối với một loại thuốc đơn lẻ.

Việc kết hợp các thuốc (đang thử nghiệm hay đã được FDA – Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ chấp thuận) trong một chương trình toàn diện là chọn lựa hợp lý đứng từ góc độ cơ chế, và có thể cho ra kết quả thành công với một vài loại thuốc trong các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng mà đáng ra chúng sẽ thất bại. Khi đó, một loại thuốc nhất định sẽ giải quyết được một hay vài khâu trong danh sách trên. Nếu cả tá quá trình khác gây ra bệnh Alzheimer không được giải quyết, liệu pháp dùng "một

thuốc" dĩ nhiên sẽ thất bại.

Những khám phá của chúng tôi về nhiều yếu tố tác động lên sự cân bằng tính thích nghi của synapse cho thấy rằng đó không phải là hướng đi đúng. Mặt khác, việc kết hợp một chương trình như ReCODE với một loại thuốc thử nghiệm có thể dẫn đến kết quả thành công trong phạm vi các nghiên cứu mà đáng lẽ ra chúng đã thất bại.

Nghiện thuốc

Đừng cho FDA biết, tôi sắp chết đến nơi rồi!

- MATTHEW MCCONAUGHEY TRONG PHIM DALLAS BUYERS CLUB

Vào năm 2000, nghiên cứu của chúng tôi bắt đầu cho thấy, có một trạng thái cân bằng thiết yếu trong việc tạo và lưu trữ trí nhớ. Chúng tôi gọi đây là sự cân bằng trong tính thích nghi của não bởi vì nó dường như là trạng thái điều hòa các quá trình thiết yếu có liên quan việc hình thành trí nhớ. Một bên của cán cân hỗ trợ sự hình thành và duy trì trí nhớ, trong khi bên còn lại ủng hộ việc quên đi qua sự tái sắp xếp các synapse.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tất cả những người mắc bệnh Alzheimer đang nằm ở bên "xấu" trong cán cân của sự cân bằng thích nghi này: bộ não của họ đang thu hồi các synapse nhanh hơn là hình thành nên chúng, dẫn đến phá hủy những synapse quan trọng đối với trí nhớ. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng, khi chúng tôi dịch chuyển cán cân thích nghi này về phía "tốt", như điều chúng tôi đã thực hiện về mặt di truyền trên chuột mắc bệnh (chuột "Mouzheimer"), trí nhớ của chuột cải thiện đáng kể, thể hiện qua khả năng chúng ghi nhớ vị trí bậc thang trong hồ bơi (và nhờ đó biết được cần bơi đến đâu để ra khỏi hồ bơi được)[3].

Do đó, chúng tôi tìm kiếm các loại thuốc thử nghiệm có thể dịch chuyển cán cân này về phía tốt, phía trí nhớ. Vào năm 2010, chúng tôi khám phá ra một thuốc gọi là tropisetron4. Thông thường thuốc này được kê cho bệnh nhân ung thư để họ không cảm thấy buồn nôn khi hóa trị, nhưng hóa ra cách hoạt động của thuốc này là khóa các thụ thể serotonin trong não, đồng thời kích hoạt các thụ thể cholinergic tối cần thiết cho trí nhớ, tương tác với APP và làm giảm quá trình viêm. Nhờ đó, thuốc đã giải quyết được một vài trường hợp mất trí nhớ trên chuột.

Khi chúng tôi so sánh tropisetron với các thuốc trị Alzheimer

thường được dùng trên những chú chuột Mouzheimer, nó chứng tỏ được sự vượt trội5, dẫn đến việc chúng tôi bắt đầu quy trình nộp hồ sơ để thực hiện thử nghiệm lâm sàng – một nghiên cứu trên con người – đối với tropisetron.

Tôi rất phấn khích về tropisetron, nhưng tôi nhận ra có một vấn đề lớn có thể làm thử nghiệm phức tạp hơn. Trên chuột Mouzheimer, việc tạo ra bệnh Alzheimer khá đơn giản. Đó là do một đột biến trong phân tử APP, điều không giống với 99% trường hợp người bệnh Alzheimer. Cơ chế sinh bệnh là sự hình thành các mảng amyloid và sự mất các synapse, vẫn giống nhau, nhưng nguyên nhân gốc rễ lại rất khác biệt. Điều này đã giới hạn tính hữu dụng và sự liên quan của mô hình thí nghiệm bệnh Alzheimer trên chuột.

Không như chuột, trên người có nhiều yếu tố góp phần vào bệnh Alzheimer – đó là lý do tôi giải thích với bệnh nhân rằng hãy tưởng tượng một mái nhà có 36 chỗ dột, và hiểu là có thể cần phải trám nhiều chỗ trong số đó để đạt hiệu quả tối ưu. Tropisetron ngăn chặn được 4 6 trong số 36 lỗ hổng chúng tôi phát hiện được. Điều đó thật tuyệt vời với tư cách một thuốc đơn độc, nhưng vẫn còn rất xa mục tiêu tối ưu. Sau tất cả, vẫn còn 32 yếu tố có thể góp phần tạo nên bệnh Alzheimer.

Vì thế, năm 2011 chúng tôi trình đề cương nghiên cứu toàn diện đầu tiên về bệnh Alzheimer. Thay vì một thuốc đơn độc, chúng tôi đề nghị kết hợp tropisetron với ReCODE: một chương trình toàn diện bao gồm dinh dưỡng, chế độ luyện tập, các dưỡng chất hỗ trợ synapse, sự tối ưu hóa các hormone, các loại thảo dược, sự tối ưu hóa giấc ngủ và việc giảm stress. Tất cả đều nhằm mục đích dịch chuyển cán cân của bộ não từ phía phá hủy synapse về bên bảo tồn synapse, bằng việc thay thế các yếu tố (quá trình viêm, sự thiếu hụt yếu tố định hướng, các hợp chất độc hại) làm kích thích các cơ chế tự bảo vệ chủ chốt của não.

Tại sao chúng tôi không thử nghiệm một loại thuốc? Lúc bấy giờ, chúng tôi đã hiểu khá nhiều về việc có bao nhiêu "lỗ" cần phải được vá – nghĩa là bộ não cần nhiều hơn hay ít đi bao nhiêu loại phân tử, bao nhiêu quá trình trong não cần được bật lên hay tắt đi – để chữa trị bệnh Alzheimer: ít nhất là 36! Tuy nhiên, để chắc chắn, thử nghiệm chúng tôi đề ra năm 2011 bao gồm một nhóm người chỉ được điều trị bằng một thuốc tropisetron, do đó chúng tôi có thể so sánh nó với chương trình toàn diện, cũng như với việc kết hợp cả hai.

Làm thế nào để đi từ việc nhìn tế bào chết dưới kính hiển vi đến việc giúp đỡ ai đó đảo ngược tiến trình sa sút nhận thức của họ? Làm sao để đi từ những con ruồi giấm đãng trí hay những con chuột Mouzheimer lơ ngơ đến những người rất muốn được ở lại với gia đình yêu dấu của họ? À, nếu bạn định phát triển một loại thuốc đơn lẻ, con đường đã được mặc định. Đầu tiên, bạn tiến hành các nghiên cứu tiền lâm sàng (trên thú vật). Sau đó nếu chúng cho thấy loại thuốc đang thử nghiệm có hiệu quả, bạn sẽ yêu cầu Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) cấp phép thực hiện các nghiên cứu lâm sàng trên người.

Bạn bắt đầu tiến hành Giai đoạn 1, thử nghiệm tính an toàn của thuốc với số lượng nhỏ người tình nguyện (thường là người khỏe mạnh, thi thoảng là các bệnh nhân). Nếu thuốc tỏ ra an toàn, bạn đi tiếp đến thử nghiệm lâm sàng Giai đoạn 2 để kiểm tra tính hiệu quả trên một số nhỏ những bệnh nhân tình nguyện tham gia. Nếu thuốc vẫn an toàn và cho thấy tiềm năng chữa được bệnh, bạn tiến hành Giai đoạn 3, thường là với hàng ngàn hoặc chí ít là hàng trăm bệnh nhân. Nếu bạn thực sự may mắn, FDA sẽ chấp thuận loại thuốc đó và thuốc bắt đầu được bán ra thị trường. Phát triển một loại thuốc nếu không cần nhiều thập kỷ thì cũng phải tốn nhiều năm trời, và tiêu tốn khoảng 2,5 tỷ đô la.

Không may là những gì chúng tôi khám phá được từ căn bệnh Alzheimer vốn không khả thi với quy trình này. Cho đến năm 2011, chúng tôi đã khám phá ra không dưới 36 cơ chế phân tử góp phần vào việc hình thành bệnh Alzheimer. Vì thế, chúng tôi quyết định thử nghiệm một loại thuốc đơn độc (tropisetron) hoặc dùng kết hợp với chương trình mà chúng tôi gọi là ReCODE.

Điều làm tôi đam mê nhất là thử nghiệm chúng tôi đề xuất cho phép phân tích chi tiết bao nhiêu phần trăm hiệu quả là do thuốc, bao nhiêu là do chương trình; và rằng liệu cả hai có tác dụng cộng hưởng, làm cho sự phối hợp trở nên hiệu quả hơn khi tính tổng hiệu quả của mỗi thứ riêng lẻ hay không. Điều này có thể được thực hiện bằng cách gộp cả 4 nhánh (nhóm bệnh nhân) vào trong nghiên cứu: một nhánh dùng giả dược, một nhánh dùng thuốc (tropisetron), một nhánh điều trị với giả dược kèm với chương trình, và một nhánh điều trị bằng thuốc đi kèm với chương trình.

Chúng tôi đã đề xuất rằng nghiên cứu được thực hiện ở Úc, nơi có sẵn tropisetron (nó cũng có ở 48 quốc gia khác, nhưng không có ở Mỹ). Chúng tôi hào hứng chờ đợi sự chấp thuận từ các hội đồng y đức (IRBs(*)) chuyên về các nghiên cứu trên con người.

(*) *IRBs là viết tắt của Insitutional Review Boards*

Không may là những gì chúng tôi nhận lại đã khởi nguồn một làn sóng phản đối.

Các hội đồng y đức từ chối cho phép chúng tôi tiến hành thử nghiệm. Theo ý kiến của các nhà khoa học và bác sĩ lâm sàng trong hội đồng y đức, chúng tôi không hiểu gì về cách thức tiến hành một nghiên cứu lâm sàng, bởi vì chúng tôi đề xuất cả một chương trình thay vì chỉ một thuốc đơn lẻ. Họ kiên quyết cho rằng, các nghiên cứu lâm sàng được thiết kế để thử nghiệm chỉ một biến số đơn độc, thường là một loại thuốc hay một quy trình, nhưng chúng tôi lại đề nghị thử nghiệm nhiều thành phần cùng lúc.

Dĩ nhiên, phản biện của chúng tôi là họ không hiểu về Alzheimer, nó không phải là bệnh gây ra chỉ bởi một nguyên nhân duy nhất, mà có rất nhiều yếu tố tiềm tàng góp phần. Việc cố gắng chữa trị bệnh Alzheimer với một loại thuốc không hợp lý, cũng giống như việc chỉ vá 1 lỗ thủng duy nhất trên mái nhà bị thủng 36 lỗ (Nực cười là một vài bác sĩ ngồi trong các hội đồng y đức đã thể hiện sự quan tâm, muốn dùng thử phác đồ đó cho các bệnh nhân của họ, mặc dù họ từ chối, không cho chúng tôi tiến hành thử nghiệm).

Thành ngữ có câu họa vô đơn chí, phải không? Ngay khi các hội đồng đạo đức từ chối chúng tôi, tôi và các đồng nghiệp nhận được một lá thư giận dữ từ một nhà hoạt động nhân đạo từng ủng hộ nghiên cứu của chúng tôi. Người đó nói rằng, nếu chúng tôi là nhân viên của ông ấy, ông ấy đã sa thải chúng tôi vì thất bại khi thuyết phục hội đồng y đức cấp phép cho nghiên cứu.

Mọi chuyện chưa dừng lại ở đó. Trước đấy, chúng tôi đã nộp đơn xin tài trợ cho một quỹ hàng đầu trong mảng bệnh Alzheimer để thực hiện nghiên cứu toàn diện đầu tiên về bệnh này. Họ cũng từ chối chúng tôi, nói rằng họ không "thấy được lý lẽ của việc phối hợp trong phác đồ của chúng tôi, có mối quan hệ không chắc chắn với loại thuốc được nghiên cứu".

Có hàng ngàn hồ sơ xin tài trợ gửi đến quỹ đó, vậy mà khi đứng trước một phác đồ đã chớm cho thấy tính hiệu quả – một thứ khó tìm như mò kim đáy bể – người bình duyệt của họ lại chẳng thể nhận ra. Anh ta không thể cân nhắc được khả năng các thất bại lặp đi lặp lại trước đó khi thử nghiệm một loại thuốc đơn lẻ là do cần phải bổ sung thêm một chương trình đa tác động để giải quyết nhiều yếu tố ẩn sau căn bệnh Alzheimer (Cuối cùng quỹ này

vẫn đi vào vết xe đổ, dùng khoản hỗ trợ mà chúng tôi xin cấp trao cho một nhóm khác, để thực hiện thêm một nghiên cứu nữa về một thuốc đơn lẻ. Bạn biết rồi đấy: thử nghiệm đó thất bại!).

Trong suốt cuộc đấu tranh này, tôi không thể ngừng nghĩ đến sự khai sinh của lĩnh vực y học chức năng, khi mà bác sĩ lâm sàng có tiếng nói quyết định về nguyên nhân gốc rễ của bệnh tật và điều trị các yếu tố nguy cơ. Từ hai thập kỷ trước, các bác sĩ Jeffrey Bland, David Jones, David Perlmutter và Mark Hyman đã bắt đầu điều trị các bệnh mãn tính phức tạp như đái tháo đường tuýp 2, lupus, béo phì. Họ đạt được thành công chưa từng có. Tuy nhiên, các trường y hầu như không quan tâm đến việc giáo dục theo hướng này. Giống như những gì những người đi tiên phong trong lĩnh vực y học chức năng đã khám phá ra, bạn biết rằng điều bạn đang làm ngay trước mắt mọi người sẽ thay đổi các khuôn mẫu không mấy người nhận ra.

Sau ba lần bị từ chối – bởi các hội đồng y đức, quỹ tài trợ và nhà hoạt động nhân đạo – tôi trở nên thất vọng. Khi nghiên cứu của bạn dẫn bạn đi theo hướng trái ngược với các tập đoàn dược phẩm trị giá tỷ đô, những ông lớn trong chính phủ, các chuyên gia đang phẫn nộ, các quan chức nhiễu sự, những bác sĩ bị quá tải công việc và "lối mòn" trong suy nghĩ, tôi nhận ra cánh cửa cơ hội đang dần đóng lại.

Nhưng tôi vẫn giữ trong lòng một câu mà nhà vật lý lỗi lạc Richard Feynman từng nói: "Để có một công nghệ thành công, thực tại phải được ưu tiên hơn các mối quan hệ công chúng, bởi vì Tạo hóa không thể bị lừa dối". Chính những cơ chế ẩn sau một căn bệnh quyết định cách điều trị nào sẽ có hiệu quả – chứ không phải các công ty dược, không phải chính phủ, không phải các nhà phê bình, không phải Viện Y tế quốc gia (NIH(*)), không phải các quỹ chuyên môn hay những nhà tỷ phú. Những nhóm người ấy có thể quyết định những phác đồ điều trị được phép thử nghiệm, nhưng không thể can thiệp vào việc cái nào sẽ cho hiệu quả.

(*) *NIH là viết tắt của National Insitutes of Health*

Không lâu sau những trở ngại trên, tôi nhận được một cuộc gọi, hỏi rằng tôi có muốn nói chuyện với một người đang gặp vài vấn đề không. Tôi gọi người đó là Bệnh nhân Số Không.

Các phương pháp thực hiện tiêu chuẩn để một phát minh khoa học trở thành liệu pháp y khoa đã khước từ chúng tôi, cũng như khước từ những bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer. Hệ thống thử

nghiệm lâm sàng không được thiết lập để thử nghiệm một chương trình toàn diện như ReCODE. Nhưng nghiên cứu thực hiện tại phòng thí nghiệm đã chỉ ra phương hướng đúng cho chúng tôi, nó cho thấy hướng tiếp cận y khoa chính xác, nhắm trúng đích, cá thể hóa là hướng tiếp cận hợp lý hơn nhiều so với kiểu chữa trị dùng một thuốc đơn độc, một- giải-pháp-phù-hợp-với-tất-cả. Điều này giúp chúng tôi xây dựng nên chương trình ReCODE, cho thấy nó có hiệu quả trong việc đảo ngược tiến trình sụt giảm nhận thức trong bệnh Alzheimer và những tình trạng làm dẫn đến Alzheimer như suy giảm nhận thức nhẹ MCI (mild cognitive impairment) và suy giảm nhận thức chủ quan SCI (subjective cognitive impairment).

Những thành công về mặt lâm sàng này còn có tác dụng khác. Tiến trình thông thường trong nghiên cứu hóa sinh là đi từ phòng thí nghiệm tới phòng khám, từ nghiên cứu khoa học tới các phác đồ y khoa. Nhưng thỉnh thoảng những gì chúng tôi rút ra được từ phòng khám lại cung cấp những hiểu biết khoa học về một căn bệnh. Đó là trường hợp của ReCODE và bệnh Alzheimer. Khi càng nhiều bệnh nhân thử và thành công với chương trình này, trải nghiệm của họ đã dạy cho chúng tôi rất nhiều thứ. Quan trọng nhất là chương trình đã cho chúng tôi biết rằng, mặc dù không một hợp chất đơn lẻ nào có thể làm tăng nồng độ các yếu tố hỗ trợ synapse, làm giảm quá trình viêm, tăng độ nhạy cảm với insulin trong não và vá được hơn 30 lỗ hổng còn lại trên mái nhà (những yếu tố vốn góp phần gây bệnh Alzheimer), nhưng chúng tôi có thể vá được chúng bằng sự kết hợp đúng đắn. Nó đòi hỏi chúng tôi phải biết mỗi bệnh nhân có những yếu tố nào trong số 36 yếu tố gây bệnh và sau đó lên kế hoạch điều trị tương ứng – một phác đồ chủ yếu dựa trên chế độ ăn, tập luyện, ngủ nghỉ, giảm sự căng thẳng và các yếu tố khác trong lối sống.

Chương 6

Đoạn gen thần thánh và ba thể bệnh Alzheimer

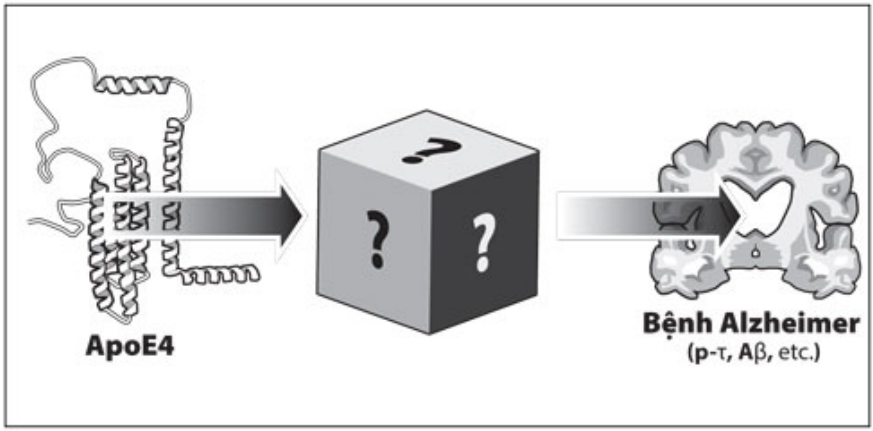
Con người vẫn mang trong thân thể tiến hóa kia dấu vết khó gột bỏ được từ nguồn gốc tiến hóa.

- CHARLES DARWIN

Được rồi, hãy hít thở sâu một cái nào! Sau 28 năm nghiên cứu về các tế bào tự tiêu hủy, gen làm teo não, các con ruồi giấm lú lẫn và những chú chuột biến đổi gen đãng trí, lần đầu tiên chúng tôi hiểu được toàn cảnh lý luận về bản chất bệnh Alzheimer ở mức độ phân tử.

Hãy tiến hành thử nghiệm: trọng tâm của bất cứ giải thích khoa học nào đều nằm ở việc nó giải thích được mọi hiện thực tốt đến đâu. Với Alzheimer, hiện thực nặng ký nhất là sự có mặt của ApoE4 sẽ làm nguy cơ một người mắc căn bệnh này tăng vọt. Như vậy, chúng ta có giải thích được việc ApoE4 là yếu tố nguy cơ mạnh nhất của bệnh Alzheimer hay không? Vâng, có đấy!

Như tôi đã giải thích trong **Chương 5**, bệnh Alzheimer xảy ra khi các thụ thể phụ thuộc tương ứng với các hormone, vitamin D, yếu tố hướng thần kinh có nguồn gốc từ não bộ, các phân tử hỗ trợ neuron và synapse ở trạng thái không gắn kết (hay số lượng không gắn kết nhiều hơn mức lý tưởng), để sau đó chúng thông báo sự sụt giảm này cho APP. Sau khi nhận thông tin, APP phản ứng bằng cách gửi đi 4 tín hiệu "rút quân" – chính là bộ tứ các phân tử phá hủy neuron và synapse. Thực tế cho thấy ApoE4 đã tăng tần suất APP gửi đi tín hiệu tạo ra bộ tứ phá hủy đó (thay vì bộ đôi phân tử hỗ trợ neuron và synapse).



Hình 8. ApoE4 làm tăng nguy cơ mắc bệnh Alzheimer – nhưng bằng cách nào? Điều gì đứng trung gian giữa allele ApoE4 và bệnh Alzheimer như chiếc hộp đen kia?

ApoE4 tăng cường sản xuất bộ tứ gây bệnh và ức chế sản xuất bộ đôi lành mạnh thế nào? Trước khi ApoE4 được phát hiện trong bối cảnh bệnh Alzheimer, các nhà nghiên cứu đã biết về chức năng vận chuyển mỡ của nó. Đến khi ApoE4 được chứng minh có liên quan đến Alzheimer, giới khoa học có niềm tin rằng ApoE4 làm giảm sự thanh thải các peptide amyloid-beta. Như bạn biết, vì amyloid-beta là một phần của vòng prion, nó càng tồn đọng trong não (do không được thanh thải), APP sẽ sản xuất ra càng nhiều các bộ tứ phá hủy (trong đó gồm cả amyloid-beta).

ApoE4 thực sự làm giảm độ thanh thải các peptide amyloid-beta. Bên cạnh đó, nó còn có vai trò thiết yếu hơn. Nó đi vào nhân tế bào và gắn kết rất hiệu quả với ADN. Điều này đã được khám phá trong nghiên cứu của nhóm các bác sĩ Rammohan Rao (một nhà khoa học xuất sắc và là một bác sĩ Y học truyền thống Ấn Độ – Ayurvedic), bác sĩ/nhà di truyền học Veena Theendakara và bác sĩ/nhà vật lý sinh học Clare Peters-Libeu.

Điều này cũng giống việc nhận ra anh hàng thịt người đầy mỡ màng cũng đồng thời là một nghị sĩ tham gia việc ban hành luật pháp. Thực tế, ApoE4 có thể chiếm chỗ tại nhiều vị trí ở phần đầu – được gọi là các vùng khởi động – của bất kỳ gen nào trong 1.700 gen khác nhau, vì thế làm giảm việc sản xuất ra các protein tương ứng.

Vì bộ gen người chỉ có tổng cộng khoảng 20.000 gen, con số 1.700 gen ở trên đã chiếm tỷ lệ đáng kể đối với từng tế bào. Không có gì ngạc nhiên khi ApoE4 còn liên quan đến bệnh tim mạch, quá trình viêm và nhiều bệnh khác. Nó có thể tác động lên rất nhiều

gen đến mức có thể tái lập trình được các tế bào!

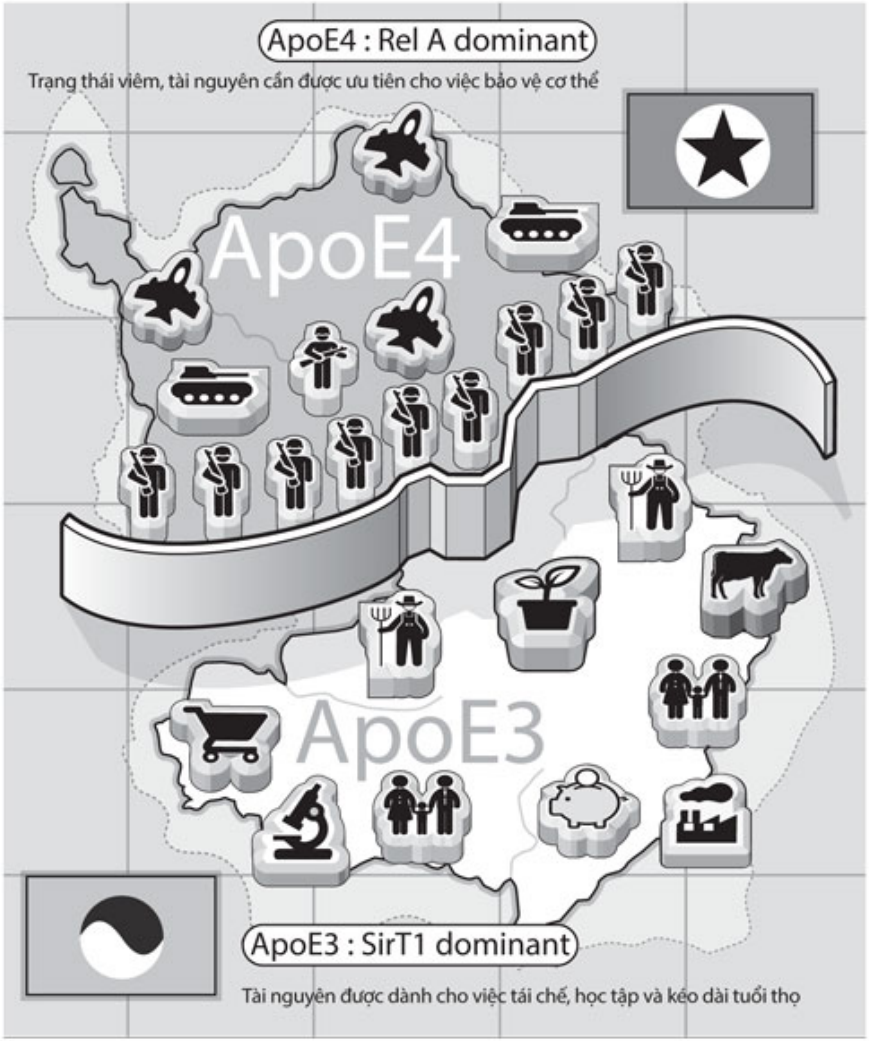
Đây chỉ mới là sơ lược về tầm quan trọng của ApoE4. Phân tử này còn có những đặc tính liên quan đến bệnh Alzheimer như:

◆ Nó bất hoạt gen sản xuất ra SirT1, một phân tử có liên hệ tới tuổi thọ và có hoạt tính chống bệnh Alzheimer (Resveratrol, một hợp chất có trong rượu vang đỏ, làm hoạt hóa protein SirT1).

◆ Nó liên quan đến sự hoạt hóa NF-κB (yếu tố kappa B của nhân tế bào), làm tăng cường quá trình viêm.

Đây là lý do ApoE4 liên quan đến "tính leo thang" của phản ứng viêm: nó chèn ép rất nhiều gen khác có chức năng hạn chế phản ứng viêm, đồng thời thúc đẩy tạo ra NF-κB làm tăng sự viêm. Vì thế, nói tóm lại là cách giải thích về bệnh Alzheimer này đã khai phá cho chúng ta rất nhiều điều về:

1. Bệnh Alzheimer là do đâu và khởi đầu như thế nào: Bệnh xuất phát từ một phản ứng bảo vệ trước các kích thích viêm (do các bệnh nhiễm trùng hoặc do chất béo chuyển hóa), tình trạng dinh dưỡng kém lý tưởng, các yếu tố hướng thần kinh, và/ hoặc nồng độ hormone, hoặc các độc chất (gồm các độc chất sinh học, ví dụ từ nấm mốc hay vi khuẩn) dẫn đến thụ thể APP – phân tử dài vươn ra từ các tế bào thần kinh – bị phân cắt thành 4 mảnh. Trong đó, có amyloid-beta có khả năng thu rút mạng lưới thần kinh, cuối cùng là phá hủy các synapse và neuron. Khi phân tử APP được cắt thành 4 mảnh, nó không tạo ra được bộ đôi giúp nuôi dưỡng và duy trì các synapse.


ApoE4 : Rel A dominant
Trạng thái viêm, tài nguyên cần được ưu tiên cho việc bảo vệ cơ thể
ApoE4
ApoE3
ApoE3 : SirT1 dominant
Tài nguyên được dành cho việc tái chế, học tập và kéo dài tuổi thọ

Hình 9. ApoE4 có tính khơi mào quá trình viêm, hoạt hóa yếu tố viêm NF-κB. Vì thế, nó huy động các nguồn lực của tế bào để bảo vệ chúng khỏi yếu tố ngoại lai. Mặt khác, phản ứng viêm xảy ra với ApoE3 yếu hơn với ApoE4, khi đó chuỗi phản ứng do phân tử SirT1 đóng vai trò chủ yếu, thay cho NF-κB.

2. Cơ chế nội tại của bệnh: Bệnh Alzheimer là tình trạng bộ não mất cân bằng giữa một bên là tái tổ chức các synapse đã đi hết vòng đời chức năng và được bộ não tiêu hủy theo cách có lợi cho cơ thể; với bên còn lại là duy trì các synapse hiện tại và tạo ra synapse mới. Quá trình này giúp bộ não bảo tồn những ký ức cũ và tạo ký ức mới (cũng như thực hiện các chức năng nhận thức khác). Sự bất xứng này là do có quá nhiều bộ tứ các phân tử phá hủy synapse và neuron, trong khi đó lại có quá ít bộ đôi phân tử duy trì synapse và neuron được tạo ra từ APP.

3. Lý do mắc bệnh Alzheimer: Nguy cơ sẽ tăng lên khi lối sống của bạn làm bộ não tích lũy ngày càng nhiều các chất trong số 36 chất có tác động đến việc APP bị phân cắt thành hướng phá hủy hay có lợi.

4. Cách phòng bệnh: Phòng bệnh bằng lối sống giảm thiểu việc tạo ra 36 chất trên. Nội dung này được đề cập cụ thể trong **Chương 8** và **Chương 9**.

5. Lý do 99% các nghiên cứu thử nghiệm thuốc chữa Alzheimer then chốt đã thất bại: Chúng chỉ nhắm vào giải quyết 1 trong số 36 yếu tố góp phần tạo nên căn bệnh.

6. Cách ngăn chặn sự tiến triển thành Alzheimer từ khi có triệu chứng đầu tiên: Việc đánh giá thông tin di truyền và sinh hóa giúp ta nhận diện tình trạng hiện tại (như mô tả trong **Chương 7**). Sau đó, chúng ta cần giải quyết từng yếu tố nguy cơ đã tìm thấy, như mô tả trong **Chương 8** và **Chương 9**.

7. Cách quay ngược diễn tiến của Alzheimer một khi đã mắc bệnh: Tương tự như trên, việc đánh giá thông tin di truyền và sinh hóa giúp ta nhận diện tình trạng hiện tại (như mô tả trong **Chương 7**). Sau đó, chúng ta cần giải quyết từng yếu tố nguy cơ đã tìm thấy, như mô tả trong **Chương 8** và **Chương 9.**

Nghiên cứu này đã đem lại thêm một phát kiến to lớn, đó là Alzheimer không phải một căn bệnh đơn độc, mà là 3 hội chứng khác nhau. Hiểu biết mới này về Alzheimer cho phép chúng ta hy vọng quay ngược tiến trình này. Điều này nói lên rằng, nếu chỉ làm giảm số lượng amyloid-beta (việc mà các công ty dược đã bỏ ra hàng tỷ đô la để thực hiện) thì cũng chẳng ích gì, trừ khi chúng ta đồng thời nhận diện và loại bỏ được những yếu tố làm tăng sản xuất amyloid-beta.

Việc chỉ loại bỏ một mình amyloid cũng giống như chỉ vá 1 lỗ trong 4 lỗ hổng. Dù nó có thể làm sự phá hủy chậm đi một chút, nhưng vẫn còn đó 3 phân tử khác tác động lên bộ não. Quan trọng hơn, việc chỉ tác động lên một yếu tố chỉ có tính đối phó, không giúp giải quyết nguyên nhân gốc rễ của vấn đề.

Đã đến lúc chúng ta quay lại bước đầu tiên trong phác đồ ReCODE: xác định một người đang mắc hoặc có nguy cơ mắc tuýp nào trong 3 tuýp bệnh Alzheimer. Điều này giúp ta lập kế hoạch tối ưu và chuyên biệt cho mỗi cá nhân, giảm thiểu nguy cơ cho họ và khôi phục chức năng tốt nhất của não nếu người bệnh đã bắt đầu

bị suy giảm nhận thức.

Bước đầu tiên là xác định người bệnh đang mắc Alzheimer hoặc có triệu chứng khởi đầu của Alzheimer thuộc phân nhóm nào sau đây: nhóm nóng, hay còn gọi là viêm; nhóm lạnh hay còn gọi là thiểu sản; nhóm ác tính, hay còn gọi là nhiễm độc.

TUÝP 1 là nhóm viêm (nóng). Nhóm này hay gặp ở người mang 1 hoặc 2 đoạn gen ApoE4, do đó có xu hướng di truyền trong cùng một gia đình. Điều này cho thấy bệnh Alzheimer đã len lỏi vào nòi giống loài người như thế nào.

Cách đây 5 đến 7 triệu năm, những loài tổ tiên sống trên cây của chúng ta, cũng là tổ tiên chung của các loài tinh tinh và chi Homo của loài người, đã trải qua vài thay đổi nhỏ hoặc vài đột biến trong bộ ADN, dẫn đến sự tiến hóa thành người hiện đại. Ngạc nhiên thay, các đột biến này gồm cả những gen liên quan đến quá trình viêm – một hiện tượng gắn liền với bệnh tim mạch, viêm khớp và nhiều bệnh tật khác bao gồm cả sự lão hóa (Viêm là quá trình mà nhiều người chúng ta cố chống lại bằng cách dùng dầu cá, thuốc aspirin và các chế độ ăn có tính kháng viêm). Tại sao chính những gen giúp phân biệt chúng ta với tổ tiên của mình – nói cách khác là những gen tạo nên loài người – lại tăng đáp ứng viêm? Một câu hỏi thú vị đây!

Caleb “Tuck” Finch, giáo sư ngành sinh học thần kinh chuyên về lão hóa của Đại học Nam California, cho rằng ông đã có câu trả lời. Tuck chỉ ra, khi các loài tổ tiên của chúng ta bắt đầu đi bằng hai chân, trèo xuống rồi rời khỏi cây và đi bộ trên thảo nguyên, hiện tượng viêm trở thành hiện tượng có lợi. Như đã nói trong phần trước, viêm là một phần phản ứng của hệ miễn dịch với các chất bên ngoài cơ thể, giúp các loài tổ tiên sống sót khi giẫm phải phân, bị gai đâm vào chân, ăn thịt sống chứa đầy vi khuẩn và bảo vệ vết thương do săn bắn hoặc đánh nhau. Trong tất cả các tình huống đó, phản ứng viêm mãnh liệt sẽ giúp cơ thể chống lại những tình huống nhiễm trùng đe dọa tới tính mạng.

Tuy nhiên, khi chúng ta già đi, quá trình viêm lại thúc đẩy bệnh tim mạch, viêm khớp và những bệnh tật khác – bao gồm cả Alzheimer. Sự đánh đổi này được gọi là đặc tính “đa diện tương phản”, chỉ tình huống khi sự thay đổi về di truyền làm tăng tính thích nghi trong thời trẻ, đổi lại là giảm tuổi thọ khi về già. Tuy còn tranh cãi, nhưng có lẽ đoạn gen quan trọng nhất trong tất cả các gen gây viêm (đã xuất hiện trong quá trình tiến hóa từ tinh tinh đến loài người) là ApoE.

Từ thuở ban đầu của loài người cho đến gần đây, ApoE chỉ có một "dạng" duy nhất, hay còn gọi là allele, là epsilon 4, hay ApoE4. Vì thế, xuyên suốt hàng triệu năm, chúng ta đều mang hai bản sao gen ApoE4, mỗi bản được di truyền từ một trong hai người, bố hoặc mẹ – hiện tượng làm người ta có nguy cơ mắc bệnh Alzheimer rất cao. Dĩ nhiên, vì ta không thể bảo tồn những bộ não từ thời tổ tiên, chúng ta không có cách nào để biết liệu có nhiều người trong số họ thực sự mắc bệnh Alzheimer hay không. Ngay cả khi đủ điều kiện khảo cổ, điều này vẫn nghe không khả thi cho lắm, một phần vì không nhiều người thời đó sống đủ thọ, một phần vì lối sống của họ khá lành mạnh so với 36 yếu tố nguy cơ gây bệnh đã biết – họ không sống thụ động, ăn ít chất carbohydrates đơn hơn rất nhiều, không có thực phẩm chế biến sẵn và tiếp xúc với độc chất ít hơn rất nhiều so với thời nay.

Sau đó, chỉ mới 220.000 năm trước, bức xạ vũ trụ, các hóa chất gây đột biến hay đơn thuần là sự đột biến ngẫu nhiên đã tạo ra ApoE3. Nếu đột biến này xảy ra với một tế bào trứng hay tinh trùng được thụ tinh, nó sẽ được truyền cho đời sau. Đột nhiên, có thêm một gen hoàn toàn mới được đưa vào hệ gen người. Một sự kiện gây đột biến khác xảy ra khoảng 80.000 năm trước, vào lần đầu có người mang trong mình một allele khác của gen ApoE gọi là ApoE2(*). Sau đó, con cháu của họ cũng mang gen này.

(*) *Các nhà khoa học có thể xác định thời điểm xuất hiện các đột biến bằng cách xem xét sự khác biệt giữa chúng và các đột biến trước đó - ở đây là ApoeE3 và ApoE4. Nhờ đó, họ biết được khá chính xác những thay đổi đã diễn ra trong khoảng bao nhiêu nghìn năm.*

Ngày nay, phần lớn mọi người đều có 2 bản sao gen ApoE3. Điều này làm họ có nguy cơ mắc Alzheimer tới 9% nếu xét về khía cạnh di truyền. Nhưng có 25% dân Mỹ, tức là khoảng 75 triệu người, mang 1 bản sao gen ApoE4. Họ có nguy cơ mắc Alzheimer tới 30%. Và 7 triệu người khác có 2 bản sao gen ApoE4, làm cho nguy cơ mắc bệnh của họ lên tới hơn 50%. Điều này nghĩa là những người nhận 2 bản sao gen ApoE4 (từ cả cha và mẹ) có khả năng mắc bệnh Alzheimer. Trong trường hợp này, họ thường mắc tuýp viêm, dù không phải lúc nào cũng như vậy.

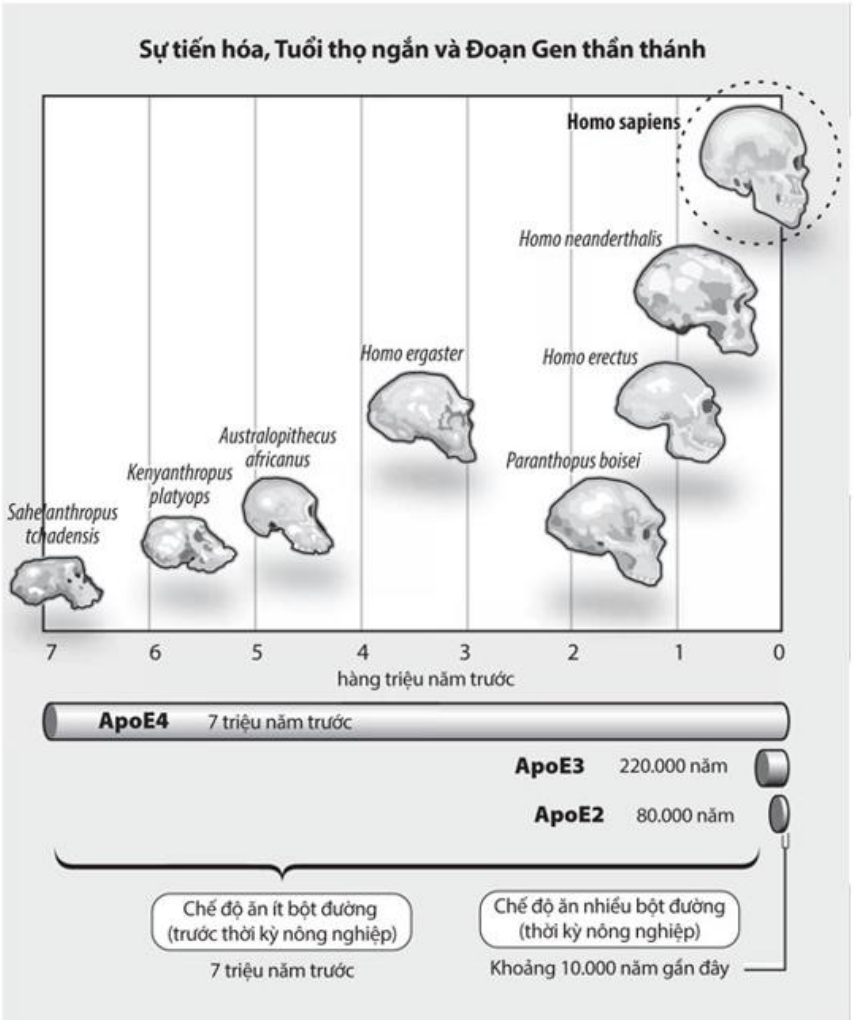
Phân nhóm này thường bắt đầu bằng biểu hiện mất khả năng ghi nhớ thông tin mới, thậm chí đối với cả những ký ức có tính lâu bền; còn khả năng nói, tính toán, đánh vần và viết vẫn nguyên vẹn.

◆ Với những người có 2 bản sao gen ApoE4, các triệu chứng

thường bắt đầu từ cuối độ tuổi 40 hoặc 50.

◆ Với những người mang một bản sao gen ApoE4, các triệu chứng thường bắt đầu vào cuối lứa tuổi 50 hoặc 60.

◆ Còn với những người không có gen ApoE4, triệu chứng khởi đầu thường rơi vào vào độ tuổi 60 đến 70.



Hình 10. ApoE4 và sự tiến hóa của loài người. ApoE4 vốn có nguồn gốc từ ApoE của chúng ta. ApoE3 chỉ mới xuất hiện 220.000 năm trước, còn ApoE2 xuất hiện cách đây khoảng 80.000 năm.

Hồi hải mã vốn có chức năng ghi nhận những điều chúng ta trải qua và biến chúng thành trí nhớ dài hạn, giảm dần thể tích trong bệnh Alzheimer. Nhưng hầu hết các vùng não khác thì không, ít

nhất là trong giai đoạn sớm. Các vùng não ở thùy thái dương và thùy đỉnh vốn đảm nhiệm nhiều chức năng quan trọng như nói, tính toán, nhận diện và viết – tiêu thụ ít đường glucose hơn, biểu hiện sự giảm hoạt động. Các nghiên cứu sâu hơn của chúng tôi về những bệnh nhân Alzheimer tuýp này cho thấy căn bệnh sản sinh ra nhiều chất "chỉ báo sinh học" có thể đánh giá được qua các xét nghiệm:

1. Sự tăng nồng độ protein phản ứng C (CRP), sản xuất bởi gan trong phản ứng viêm trước các mối đe dọa, ví dụ như các bệnh nhiễm trùng.

2. Sự giảm tỷ lệ giữa albumin (một protein trong máu, có vai trò thu gom chất thải của cơ thể, loại bỏ các phân tử không mong muốn như các amyloid và độc chất, giữ cho máu được "sạch") và globulin, tên của một nhóm khoảng 60 loại protein trong máu bao gồm các kháng thể. Tỷ số này giảm khi hiện diện tình trạng viêm.

3. Sự tăng nồng độ interleukin-6, chất này cũng tăng trong hiện tượng viêm.

4. Sự tăng yếu tố hoại tử khối u (TNF), một loại protein tăng lên trong đáp ứng viêm.

5. Các bất thường chuyển hóa và nội tiết đi kèm, ví dụ sự đề kháng insulin.

Alzheimer thể viêm có đáp ứng nhanh nhất với phác đồ Re-CODE.

TUÝP 2 là tuýp thiểu sản (hay còn gọi là dạng "lạnh" – không viêm). Dạng này thường gặp ở người mang một hoặc hai gen ApoE4. Nhưng với một ca điển hình, các triệu chứng khởi đầu muộn hơn tuýp viêm khoảng 10 năm. Giống như tuýp viêm, Alzheimer dạng thiểu sản cũng có biểu hiện mất khả năng hình thành trí nhớ mới, kể cả khi các khả năng nói, viết và tính toán vẫn được bảo tồn.

Người ta không tìm thấy bằng chứng của hiện tượng viêm, các chỉ dấu của quá trình viêm trên thực tế có thể thấp hơn mức bình thường. Thay vào đó, cơ chế hỗ trợ chung cho các synapse ở não trở nên cạn kiệt:

1. Nồng độ các hormone như hormone tuyến giáp, hormone tuyến thượng thận, estrogen, progesterone, testosterone và pregnenolone thường dưới mức lý tưởng.

2. Vitamin D thường sụt giảm.

3. Sự đề kháng insulin có thể xảy ra, hoặc nồng độ insulin có thể quá thấp.

4. Homocysteine có thể tăng cao (dù homocysteine cũng có thể tăng ở tuýp 1).

Dạng bệnh này thường đáp ứng điều trị chậm hơn so với dạng viêm.

MỘT BÁC SĨ CHUYÊN KHOA TÂM THẦN HỌC 75 TUỔI bắt đầu gặp khó khăn đáng kể khi cần ghi nhớ những thông tin mới, tình trạng này đã diễn tiến hơn 2 năm. Bà không gặp trở ngại khi tính toán, tổ chức, mặc quần áo hoặc nói chuyện. Bà được chụp PET và phát hiện hình ảnh điển hình của bệnh Alzheimer.

Thể tích hồi hải mã của bà chỉ ở mức bách phân vị(*) thứ 16, và bài đánh giá trí tuệ qua mạng internet cho thấy bà chỉ đạt mức bách phân vị thứ 9 so với người cùng tuổi. Các kết quả sinh hóa máu thể hiện sự sụt giảm nồng độ vitamin D, pregnenolone, progesterone, estradiol, T5 tự do (hyroid) và vitamin B_{12} cũng như sự táng homocysteine.

(*) *Nghĩa là trong 100% dân số cùng độ tuổi có thể tích hồi hải mã được xếp theo thứ tự từ cao đến thấp, thể tích hồi hải mã của bệnh nhân này chỉ cao hơn 16% dân số. Nói cách khác, có 84% những người khác có thể tích hồi hải mã cao hơn thể tích hồi hải mã của bệnh nhân này.*

Bà được chân đoán tình trạng MCI tuýp 2 (suy giảm nhận thức nhẹ, tiền Alzheimer). Bà được bắt đầu điều trị với phác đồ ReCODE. Sau 12 tháng, người ta nhận thấy bà có tiễn bộ đáng kể. Kết quả bài đánh giá trí tuệ tăng từ mức bách phân vị thứ 9 lên 97. Người bạn đời của bà nói rằng trí nhớ của bà thay đổi từ "thảm họa" thành "hơi tệ một chút và cuối cùng là "bình thường". Các xét nghiệm theo dõi thê hiện nồng độ vitamin D, pregnenolone, progesterone, esfradiol, T3 tự do, vitamin B_{12} đều tăng lên, còn homocysteine thì giảm xuống.

Alzheimer tuýp 1 và 2 thỉnh thoảng xảy ra cùng một lúc. Trong trường hợp này, người bệnh vừa có các đặc tính viêm của tuýp 1 và vừa bị sụt giảm cơ chế hỗ trợ synapse của tuýp 2. Một biến thể khá phổ biến có đặc điểm kết hợp của tuýp 1 và 2 đã được phân loại thành tuýp riêng biệt: tuýp 1,5! Hay còn gọi là tuýp gây độc do dư thừa đường (tuýp "ngọt"):

1. Nồng độ đường glucose tăng cao mãn tính, dẫn đến sự biến đổi glucose thành nhiều protein khác nhau (gọi là hiện tượng glycation) và dẫn đến quá trình viêm.

2. Nồng độ insulin tiết ra tăng lên tương ứng với mức glucose cao, dẫn đến hiện tượng đề kháng insuline, làm cho insulin không còn hoạt động tốt với vai trò một phân tử hướng thần kinh nữa. Sự thiếu hụt có tính hỗ trợ này là đặc trưng của tuýp 2.

3. Tuýp 1, tuýp 2 và sự kết hợp của chúng đều là kết quả của chương trình cắt giảm mạng lưới thần kinh mà tôi đã đề cập ở trên. Trong đó, có sự mất cân đối giữa tân tạo và phá hủy synapse. Ngược lại, tuýp 3 rất khác biệt. Tôi sẽ mô tả ngay dưới đây.

TUÝP 3 là tuýp gây độc (tuýp "ác"). Dạng này có xu hướng xảy ra ở người mang loại allele phổ biến là ApoE3, thay vì ApoE4. Thông thường, bệnh Alzheimer không di truyền trong một gia đình. Nếu trong nhà có người mắc bệnh thì họ cũng thường bị sau 80 tuổi. Tuy nhiên, tuýp gây độc này thường bùng phát ở tuổi tương đối trẻ, các triệu chứng điển hình bắt đầu từ cuối tuổi tứ tuần cho đến đầu lục tuần, thường là sau một sang chấn căng thẳng nặng nề.

Thay vì khởi nguồn bằng việc mất trí nhớ, bệnh nhân thuộc tuýp này gặp trở ngại trong các hoạt động trí tuệ liên quan đến con số, ngôn ngữ nói hoặc khả năng tổ chức. Nếu bạn hình dung tuýp 1 và tuýp 2 giống như một công ty dần thu nhỏ quy mô chiến lược của nó, nghĩa là hiện tượng phá hủy synapse xảy ra nhanh hơn tân tạo, thì tuýp 3 này giống như thả quả lựu đạn vào tòa nhà: mọi thứ đều có nguy cơ bị phá hủy đột ngột.

Kết quả là bệnh nhân không chỉ mất ký ức gần đây mà cả ký ức cũ (khi nói đến ký ức, tôi không chỉ ám chỉ trí nhớ rải rác, tức tập hợp của những hiện thực và sự kiện rời rạc trong cuộc đời một người; tôi muốn nói đến trí nhớ quá trình, nghĩa là cách thực hiện từ những việc đơn giản như việc nói, đến phức tạp như việc chơi bài). Những người mắc tuýp Alzheimer này thường gặp khó khăn khi làm toán và phải vật lộn để tính tiền hóa đơn hay đếm tiền boa; khi tìm từ ngữ; khi đánh vần hoặc đọc. Các ảnh hưởng về mặt tâm thần như trầm cảm và giảm khả năng chú ý cũng khá phổ biến.

MOLLY, MỘT PHỤ NỮ 52 TUỔI, đến khám vì mắc chứng sa sút trí tuệ khoảng 2 năm với triệu chứng khởi đầu là gặp khó khăn khi tính toán. Bà nhận thấy mình không thể tính tiền trong hóa đơn hoặc tiền boa. Sau đó vài tháng, bà buộc phải nhờ giúp đỡ để viết

đơn xin trợ cấp. Trước khi khởi phát bệnh, bà từng trải qua những đợt căng thẳng khá lớn trong cuộc sống khi đóng cửa công ty, gặp những trục trặc gia đình, đối mặt với các vấn đề trong công việc, trải qua bốn lần gây mê trên bàn mổ và cuối cùng là chuyện mãn kinh. Bà sa sút nhanh chóng và bắt đầu có hành vi vô tư như trẻ con. Dù vậy, bà vẫn có khả năng học và nhớ tên của tất cả 28 đứa trẻ trên sân chơi ở ngôi trường con trai bà đang theo học.

Tiền căn gia đình không có ai bị lú lẫn. Bà có điểm đánh giá trí tuệ MoCA (Montreal Cognitive Assessment) là 19 trên 30, thể hiện tình trạng sa sút đáng kể. Phim chụp MRI của bà cho thấy bán cầu đại não giảm thể tích, hiện tượng xảy ra khá sớm so với độ tuổi của bà. Có nhiều vùng tăng đậm độ tín hiệu FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) trong chất trắng vùng dưới vỏ não và quanh não thất. Ngoài ra, vùng tiểu não có dấu hiệu teo, đây là vùng não thường còn nguyên vẹn trong bệnh Alzheimer. Dù vậy, kết quả dịch não tủy của bà đã đủ kết luận bà mắc Alzheimer, vì có sự tăng nồng độ phospho tau theo sau sự giảm AB42.

Bà mang kiểu gen ApoE 3/3, với:

- nồng độ hs-CRP tăng nhẹ ở mức 1,4

- tỷ số albumin: globulin giảm ở mức 1,57

- HbA1c bình thường ở mức 5,3%;

- nồng độ insulin lúc đói ở mức bình thường là 4,5

- TSH tăng nhẹ ở mức 2,14

- T3 tự do bình thường ở mức 4,2

- T4 tự do bình thường ở mức 1,0

- progesteron giảm dưới 0,21

- estradiol giảm ở mức 3

- 17-hydroxypregnenolone giảm ở mức 14

- corfisol đo buổi sáng là 9

- nồng độ vitamin D giảm ở mức 22

- nồng độ đồng trong huyết tương của bà ở mức bình thường là 101

- trong khi kẽm giảm rất thấp ở mức 56

- tỷ số đồng:kẽm tăng ở mức 1,8:1

Những kết quả này thể hiện bà có tình trạng viêm nhẹ, đi kèm với khả năng bị suy thượng thận, chức năng tuyến giáp nằm dưới mức lý tưởng, và giảm vitamin D. Ngoài ra, bà có chỉ số đồng khá thấp và tỷ số đồng:kẽm cao.

Những bệnh nhân tuýp 3 này đáp ứng với phác đồ ban đầu của chúng tôi kém nhất trong số ba tuýp. Vì thế, đây là một trong những động lực chính để chúng tôi phát triển và đưa vào sử dụng một phác đồ ReCODE phức tạp hơn. Bên cạnh những biểu hiện rất không đặc trưng của những bệnh nhân Alzheimer này, tất cả đều được cho là đã mắc một bệnh nào khác (ví dụ như chứng lú lẫn thùy trán - thái dương hay sa sút trí tuệ mạch máu) cho đến khi kết quả dịch não tủy và hình chụp PET giúp các bác sĩ khẳng định chẩn đoán bệnh nhân bị Alzheimer. Câu hỏi được đặt ra là nguyên nhân nào dẫn đến những biến thể như vậy? Câu hỏi này đã trở thành mối bận tâm trọng điểm, một điều bí ẩn. Câu trả lời cho câu hỏi này có thể giúp ích cho hàng triệu bệnh nhân. Điều gì đã gây ra biểu hiện lộn xộn và sự lão hóa ngẫu nhiên, vô trật tự này của bệnh Alzheimer?

Các xét nghiệm máu toàn diện đã cung cấp những gợi ý rất hữu ích, dù bị nhiều công ty bảo hiểm cho là không cần thiết và nhiều bác sĩ không đánh giá cao. Dù không phải tất cả, nhiều bệnh nhân mắc Alzheimer tuýp 3 có nồng độ kẽm trong huyết tương cực kỳ thấp. Ngoài ra, nhiều người cũng có mức triglyceride thấp một cách không tương xứng với nồng độ cholesterol. Chúng tôi khám phá ra rằng, thể Alzheimer tuýp 3 này có những chỉ dấu sinh học mang đặc trưng riêng biệt:

1. Bệnh ảnh hưởng lên nhiều vùng não, không chỉ hiện diện và nổi bật ở hồi hãi mã. Các phim MRI đã chỉ ra những vùng não khác nhau bị thiểu sản (teo).

2. Tình trạng rò rỉ mạch máu và viêm ở hệ thần kinh thường xảy ra, như những hình ảnh đặc hiệu thể hiện trên MRI gọi là FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery), là hình ảnh nhiều đốm trắng nhỏ bất thường trên phim.

3. Những bệnh nhân này thường có nồng độ kẽm trong máu thấp, nồng độ đồng cao, dẫn đến tỷ số đồng trên kẽm cao. Tỷ số lý tưởng nên là 1, tương ứng nồng độ mỗi chất là 100mcg/dL.

Nhưng nhiều bệnh nhân mắc tuýp 3 có chỉ số kẽm trong huyết tương ở hàng 5 chục, còn chỉ số đồng có thể cao tới mức 170. Vì thế, tỷ số đồng trên kẽm lớn hơn 1 rất nhiều.

4. Lúc đầu, những bệnh nhân mắc tuýp 3 thường được chẩn đoán mắc một bệnh khác bệnh Alzheimer, ví dụ sa sút trí tuệ thùy trán - thái dương hoặc trầm cảm, hoặc chẩn đoán là "Alzheimer không điển hình", nhưng hình chụp PET và kết quả dịch não tủy bất thường chỉ ra rằng họ thật sự mắc một tuýp bệnh Alzheimer.

5. Một chỉ dấu khác cho tuýp này là những rối loạn về hormone, cho thấy phản ứng của hệ thống với gánh nặng hiện tại bị rối loạn (Phản ứng này là một vòng lặp bao gồm vùng não đồi thị, tuyến yên ở phần nền não và hai tuyến thượng thận nằm phía trên hai quả thận – gọi là trục hạ đồi-yên-thượng thận). Tình trạng này có thể biểu hiện qua các xét nghiệm như: mức cortisol thấp, nồng độ T3 đảo thấp, pregnenolone thấp, estradiol thấp và các bất thường nội tiết tố khác.

6. Nồng độ các chất độc hóa học trong máu cao như thủy ngân và mycotoxins – nhóm độc chất được sản xuất bởi nấm mốc. Vì thủy ngân vốn là cấu phần của những loại mô cơ thể như xương và não, việc đo lường nồng độ thủy ngân trong máu không nhất thiết đại diện cho sự có mặt của chúng. Vì thế, để đánh giá ta cần dùng một hợp chất chelate có thể bắt giữ được thủy ngân và tách chúng ra khỏi mô.

Xu thế khoa học đang chiếm ưu thế cho rằng các độc chất hóa học không phải nguyên nhân của bệnh Alzheimer. Ví dụ, Hiệp hội Alzheimer phát biểu rằng "theo chứng cứ khoa học tốt nhất hiện nay, không có mối liên hệ nào giữa vật liệu bạc dùng trám răng và Alzheimer". Mặt khác, có những trường hợp đã được ghi nhận: khi lấy đi những mảng trám răng bằng amalgam – loại vật liệu gồm 50% thủy ngân và 15% thiếc – tình trạng Alzheimer của bệnh nhân có cải thiện. Vấn đề càng trở nên rối rắm hơn khi vài nghiên cứu dịch tễ học phản bác ý kiến, cho rằng vật liệu trám răng amalgram đóng vai trò là yếu tố nguy cơ gây bệnh Alzheimer, trong khi vài nghiên cứu khác cho rằng tiếp xúc với thủy ngân sẽ làm tăng nguy cơ mắc bệnh Alzheimer[1].

Liệu những hợp chất độc hại như thủy ngân có vai trò nhất định trong ít nhất vài ca bệnh Alzheimer "không điển hình" hay không? Khi mà những chức năng trí tuệ bị thiếu hụt như khả năng nói và tính toán lại xảy ra trước việc mất trí nhớ. Chúng ta đều đã biết các tác nhân gây ung thư, các hóa chất có thể gây ung

thư. Nhưng có khi nào chúng ta cũng đang ngày ngày tiếp xúc với các tác nhân gây lú lẫn, dẫn đến sự sa sút trí tuệ không?

Nghĩ vậy, tôi bắt đầu liên lạc với các bệnh nhân mắc dạng Alzheimer này, cả vợ chồng và người yêu của họ. Tôi hoàn toàn bất ngờ khi nghe rằng tất cả bệnh nhân đều từng tiếp xúc với các loại độc chất. Một trong số đó từng lớn lên ở vùng sông Toms, bang New Jersey – nơi mà hóa chất độc hại từ việc xả thải lén lút của một nhà máy sản xuất nhựa và thuốc nhuộm địa phương đã lan vào các giếng nước của các hộ gia đình, và có liên quan đến một nhóm các bệnh ung thư ở trẻ nhỏ.

Một bệnh nhân có một người thân bị ung thư máu từ thời thơ ấu, có lẽ vì từng tiếp xúc hóa chất độc hại. Bản thân ông ấy từng làm việc nhiều năm tại một công ty hóa chất, nơi mà ông phải hít nhiều loại mùi mạnh tỏa ra từ hóa chất, thậm chí là hít trực tiếp từ các chất đó. Hai bệnh nhân khác từng sống trong những ngôi nhà chứa nhiều nấm mốc. Một người khác từng làm việc với rác thải, và nhiều người từng trám răng nhiều lần bằng amalgam.

Với những gì nghe được, tôi nhận ra rằng có lẽ những người bệnh này cần được thực hiện các xét nghiệm phát hiện độc chất có độ nhạy cao, dù cho những xét nghiệm đó không được thực hiện thường quy trong quá trình đánh giá các bệnh nhân nghi mắc Alzheimer.

KARL (55 TUỔI) đã từng than phiền về chức năng trí tuệ của mình trong suốt một năm, và tình trạng này ngày càng tồi tệ hơn. Từng là một chuyên gia về các con số, giờ đây ông thậm chí còn gặp khó khăn khi tính toán thu chi cho bản thân. Trước đây, ông là một tay chơi bài poker chuyên nghiệp và điêu luyện. Nhưng giờ, ông không thể nhớ nổi các lá bài. Ông thường dùng từ sai, hoặc dùng từ khác với ý bản thân định nói, và nhận ra mình gọi sai tên người khác. Ông gặp khó khăn trong việc chú ý. Khi xem bóng rổ, ông quên mất tên của đội đang giữ bóng. Đôi khi, những suy nghĩ của ông bật ra Ô ạt. Ông từng trải qua vài đợt trầm cảm nhẹ. Trong gia đình ông, không có ai từng bị Alzheimer.

Hình chụp PET của ông cho thấy đặc điểm điển hình của bệnh Alzheimer, dù giai đoạn bệnh còn nhẹ. Ông được chẩn đoán bị sa sút trí tuệ nhẹ (bước tiền thân của bệnh Alzheimer) không được đánh giá hay điều trị gì thêm ngoài việc theo dõi hằng năm. Sau đó, kết quả xét nghiệm cho thấy ông không mang gen ApoE4 (mà là ApoE3/3).

Khi Karl liên lạc với tôi, tôi đề nghị ông làm xét nghiệm nồng độ kim loại nặng như thủy ngân và các chất mycotoxins (nhóm chất độc từ nấm mốc như: aflatoxin, ochratoxin, gliotoxin và triothecenes). Kết quả cho thấy Karl có nồng độ thủy ngân thuộc hàng cao nhất trong các xét nghiệm nhóm tôi đã làm nhiều năm qua. Karl đáp ứng rất tốt với việc điều trị nhiễm độc thủy ngân. Ông cải thiện dần không chỉ chức năng trí tuệ tổng quát mà còn cả khả năng chơi poker.

Cả ba tuýp bệnh Alzheimer đã nêu đều có liên hệ với ba quá trình tác động lên phân tử APP, gửi đi bốn loại tín hiệu làm teo nhỏ mạng lưới tế bào thần kinh: dạng viêm (tuýp 1), dạng mất yếu tố hỗ trợ hướng thần kinh (tuýp 2) và dạng phơi nhiễm với độc chất (tuýp 3). Điều này cũng phản ánh ba đặc trưng của loại phân tử đa năng có nguồn gốc từ APP, đó là amyloid-beta. Nó là một phần của đáp ứng viêm và có thể hoạt động như một chất kháng sinh (vì thế nó góp phần chống lại sự nhiễm trùng của cơ thể). Nó phản ứng với sự thiếu hụt nồng độ các hormone, vitamin, chất dinh dưỡng và các yếu tố hỗ trợ hướng thần kinh khác bằng cách hy sinh những synapse có thể hy sinh được. Nó cũng góp phần vào đáp ứng bảo vệ khi tiếp xúc với độc chất – ví dụ nó gắn chặt với các kim loại như thủy ngân và đồng.

Việc amyloid-beta có ba chức năng khác nhau, liên quan ba thể bệnh Alzheimer tương ứng, làm cho việc loại bỏ amyloid-beta sẽ gây ra những hiệu ứng rất khác nhau trên bệnh Alzheimer, tùy thuộc vào việc bệnh nhân mắc tuýp nào.

Bảng 1. Các đặc điểm của thể (tuýp) 3 bệnh Alzheimer

Đặc điểm	Nhận xét
Các triệu chứng bắt đầu trước tuổi 65.	Các triệu chứng thường bắt đầu vào độ tuổi lục tuần hoặc cuối tứ tuần.
Người bệnh thường không mang gen ApoE4.	Kiểu gen điển hình là ApoE3/3.
Không ai trong gia đình từng mắc Alzheimer, nếu có thì triệu chứng của người thân thường chỉ khởi phát ở độ tuổi rất muộn so với bệnh nhân.	Một số ít bệnh nhân có người thân cũng mắc bệnh thường mang gen ApoE4.
Các triệu chứng thường xảy ra xung quanh giai đoạn mãn kinh hoặc mãn dục nam.	Tình trạng hormone có liên quan chặt chẽ với bệnh Alzheimer tuýp 3.
Trầm cảm xuất hiện trước hoặc theo sau biểu hiện sa sút trí tuệ.	Trầm cảm thường liên quan đến tình trạng rối loạn hormone của trục HPA (trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận).
Biểu hiện sớm của bệnh là nhức đầu. Đôi khi, đây là triệu chứng đầu tiên.	Nhức đầu là đặc điểm thường gặp, có liên quan đến việc tiếp xúc chất độc.
Việc củng cố trí nhớ thường không phải là triệu chứng đầu tiên hoặc nổi trội.	Các triệu chứng điển hình bao gồm: thiếu hụt các chức năng điều hành (lập kế hoạch, giải quyết vấn đề, tổ chức, tập trung), mất khả năng xử lý con số/tính toán, khó nói hoặc mất ngôn ngữ, gặp các vấn đề về nhận thức thị giác hoặc trục trặc khi thực hiện những quy trình đã biết như thay quần áo.

Tình trạng căng thẳng (stress) quá độ (như mất việc, ly hôn, thay đổi trong gia đình) và mất ngủ thúc đẩy hoặc làm nặng thêm tình trạng bệnh.	Mức độ mất chức năng cũng chịu tác động đáng kể bởi stress và mất ngủ.
Có sự tiếp xúc với mycotoxins hoặc các kim loại (ví dụ thủy ngân vô cơ trong vật liệu trám răng amalgams, hoặc thủy ngân hữu cơ trong cá) hoặc cả hai.	Sự tiếp xúc độc chất có thể được đánh giá qua các xét nghiệm máu và nước tiểu.
Được chẩn đoán mắc hội chứng đáp ứng viêm mãn tính – CIRS (chronic inflammatory response syndrome) – đi kèm sa sút trí tuệ.	Sa sút trí tuệ thường gặp ở những bệnh nhân bị CIRS.
Những thay đổi của bộ não trên hình ảnh thường không được phát hiện ở phần lớn ca bị Alzheimer.	Phương pháp chụp FDG-PET có thể cho thấy vùng não tùy trán và thùy đỉnh - thái dương giảm sử dụng đường glucose, ngay cả trong trạng thái cơ thể bị bệnh. Hình chụp MRI có thể cho thấy sự teo não toàn bộ ở vùng vỏ não hai bán cầu và vỏ tiểu não, đặc biệt trong ảnh FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery).
Mức triglycerides huyết tương thấp và giảm tỷ số triglycerides trên cholesterol.	Trị số triglycerides thường ở hàng 50 chục.
Lượng kẽm trong hồng cầu hoặc nồng độ kẽm huyết tương thấp (<75mcg/dL) hoặc tỷ số đồng trên kẽm lớn hơn 1,3.	Tỷ số đồng trên kẽm bình thường ở mức 1,0. Tỷ số này lớn hơn 1,3 có liên quan tới tình trạng sa sút trí tuệ.
Rối loạn chức năng trục HPA, đi kèm nồng độ các chất pregnenolone, DHEA-S và/hoặc cortisol buổi sáng thấp.	Các bất thường về hormone thường gặp trong tuýp bệnh Alzheimer này.
Nồng độ của bổ thể C4a, TGF– β1 hoặc MMP9 trong huyết tương cao; hoặc nồng độ MSH (melanocyte-stimulating hormone) trong huyết tương thấp.	Các xét nghiệm này thể hiện sự phơi nhiễm các chất độc sinh học như mycotoxin.
Xét nghiệm HLA-DR/DQ có liên quan đến sự nhạy cảm với nhiều độc tố sinh học hoặc sự nhạy cảm với các tác nhân chuyên biệt.	Xét nghiệm di truyền này thể hiện rằng bạn đặc biệt nhạy cảm với các chất độc sinh học; kết quả thường dương tính ở khoảng 25% dân số.

Nếu amyloid-beta bị loại bỏ khỏi bộ não mắc Alzheimer tuýp viêm, trong trường hợp đáp ứng viêm đó đang giúp cơ thể chống lại một tác nhân nhiễm trùng, việc loại bỏ amyloid-beta có thể dẫn đến nhiều vấn đề trầm trọng. Nếu nó được loại bỏ khỏi bộ não

người mắc tuýp thiểu sản, theo lý thuyết điều này có thể làm bệnh Alzheimer tiến triển chậm hơn (giống như việc đã sa thải giám đốc tài chính và vẫn tiếp tục chi tiền), nhưng cuối cùng việc này có thể dẫn đến hiện tượng teo não một cách mất trật tự, làm mất các chức năng trí tuệ tối quan trọng của con người. Những mối bận tâm tương tự cũng xảy ra với nhóm bệnh nhân tuýp 1,5, tuýp gây độc do dư thừa đường (tuýp "ngọt"), bởi vì đây là thể phối hợp của tuýp 1 và 2. Nếu amyloid được loại bỏ khỏi bộ não những bệnh nhân mắc tuýp gây độc này, vấn đề có thể trở nên nghiêm trọng nếu họ vẫn tiếp tục tiếp xúc độc chất, bởi vì một phần của đáp ứng bảo vệ đã mất đi.

Việc khám phá ra ba tuýp bệnh Alzheimer có hệ quả quan trọng trong việc thực hành điều trị. Vì thế, để thực sự mang lại hiệu quả điều trị rõ rệt cho những bệnh nhân đang vật lộn với Alzheimer hoặc chứng sa sút tiền Alzheimer, và giúp những ai có nguy cơ cao tránh mắc bệnh, chúng ta cần nhận diện được những yếu tố nguy cơ góp phần vào chứng sa sút trí tuệ và giải quyết từng cái một.

PHẦN 3

CÁCH ĐÁNH GIÁ VÀ CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ CÁ THỂ HÓA

Chương 7

"Nội soi tầm soát nhận thức": Bạn đang đứng ở đâu?

Đôi khi, một cú ngã giúp bạn nhận ra mình đang ở đâu.

- HAYLEY WILLIAMS

Chúng ta đều biết, khi bước sang tuổi 50, ta cần thực hiện nội soi tầm soát đại tràng để phát hiện sớm những tổn thương tiền ung thư ở đại trực tràng, qua đó giúp phòng ngừa ung thư ống tiêu hóa. Nhưng còn não bộ thì sao? Một cách giúp những người trên 45 tuổi ngăn ngừa sa sút trí tuệ là thực hiện "nội soi tầm soát nhận thức" để đánh giá tất cả các yếu tố tiềm tàng và nguy cơ gây bệnh.

Bạn không thể giải quyết được một vấn đề nếu bạn không để ý đến nó. Vì thế, dù bạn quan tâm đến việc ngăn chặn hoặc phục hồi sự suy giảm nhận thức hay không, trước tiên bạn cần biết mình đang ở đâu trên thước đo nguy cơ của ba quá trình bệnh lý: viêm, nồng độ hormone và các dưỡng chất cho não chưa tối ưu, sự phơi nhiễm các độc chất. Chỉ khi đó, bạn mới nhận ra bạn cần phải làm gì để cải thiện chức năng nhận thức. Các xét nghiệm máu giúp tầm soát những bất thường kể trên ngày càng phổ biến ở nhiều nơi, thường không bắt buộc có chỉ định của bác sĩ (đọc thêm ở Phụ lục A).

Những người đã bắt đầu có các triệu chứng nhận thức như mất trí nhớ thường có từ 10 đến 25 chỉ số xét nghiệm chức năng thần kinh chưa đạt mức tối ưu, trong khi những người có nguy cơ suy giảm nhận thức nhưng chưa xuất hiện triệu chứng thường có ba đến năm chỉ số chưa tối ưu.

Khi bệnh Alzheimer diễn tiến đến giai đoạn muộn, rất nhiều neuron và synapse đã bị tổn thương, vì thế việc điều trị nguyên nhân không còn giúp quay ngược tiến trình suy giảm nhận thức nữa (Chúng tôi nhận thấy có vài bệnh nhân đã cải thiện triệu chứng dù điểm số MoCA ban đầu của họ thấp đến mức 1 điểm, nghĩa là bệnh Alzheimer đã tiến triển rất lâu; tuy vậy, đây là những trường hợp ngoại lệ). Đối với những ca đó, chức năng trí tuệ khi chưa điều trị gần như sa sút không phanh.

Tuy nhiên, may mắn là thời gian để điều trị căn nguyên và dự phòng bệnh Alzheimer khá dài: điều trị trong giai đoạn chưa xuất hiện triệu chứng, vốn có thể kéo dài suốt một thập kỷ; điều trị giai đoạn suy giảm nhận thức chủ quan, vốn cũng có thể diễn ra trên dưới 10 năm; điều trị giai đoạn suy giảm nhận thức nhẹ kéo dài nhiều năm; thậm chí là điều trị cả khi bệnh Alzheimer đã toàn phát từ mức độ nhẹ đến trung bình. Các nguyên nhân phá hủy synapse và suy giảm nhận thức càng được nhận diện và điều trị sớm, bạn càng có nhiều khả năng tránh được bệnh Alzheimer toàn phát hoặc chứng suy giảm nhận thức nhẹ, cũng như tăng khả năng hồi phục hoàn toàn.

Trước khi tôi đi sâu mô tả từng yếu tố mà nhóm tôi muốn đánh giá trên mỗi bệnh nhân, tôi muốn chỉ ra sự khác biệt giữa những gì tôi khuyến nghị và thực tế cách thức đánh giá bệnh nhân bị suy giảm nhận thức hiện nay. Tôi sẽ trích dẫn những ghi chép hồ sơ từ một vị bác sĩ chuyên khoa thần kinh nổi tiếng, người chuyên điều trị bệnh Alzheimer, làm việc tại một trong những trung tâm nghiên cứu và điều trị Alzheimer hàng đầu ở Mỹ: "Chụp MRI não và làm các xét nghiệm máu: công thức máu toàn phần, bộ xét nghiệm sinh hóa, chức năng tuyến giáp và vitamin B_{12}. Tôi đã yêu cầu bệnh nhân và vợ anh ấy lưu tâm đến những khó khăn liên quan việc quản lý tiền bạc cá nhân, uống thuốc và dùng phương tiện đi lại của bệnh nhân. Tôi đã kê đơn donepezil 5mg/lần mỗi ngày".

Đánh giá dựa trên "tiêu chuẩn vàng" này đã thiếu các yếu tố sau:

◆ **Di truyền:** Không có thông tin nào ghi nhận kiểu gen ApoE của bệnh nhân, hay các kiểu gen khác đã được chứng minh làm tăng nguy cơ Alzheimer.

◆ **Tình trạng viêm:** Yếu tố cốt lõi trong bệnh Alzheimer này không được đánh giá.

◆ **Nhiễm trùng:** Ngày càng nhiều dữ liệu nghiên cứu chỉ ra nhiều

bệnh nhiễm trùng khác nhau hiện diện trong bệnh Alzheimer – như nhiễm virus Herpes simplex-1, Borrelia (gây bệnh Lyme), P. gingivalis (một loại vi khuẩn ở khoang miệng), nhiều loại nấm và những tác nhân khác – nhưng các tác nhân nhiễm trùng trên bệnh nhân đã không được xét nghiệm.

◆ **Homocysteine:** Bệnh nhân không có kết quả xét nghiệm này, vốn là loại amino acid có liên quan nhân - quả đến hiện tượng teo não và bệnh Alzheimer.

◆ **Nồng độ insulin lúc đói:** Chỉ dấu sinh học quan trọng của hiện tượng đề kháng insulin trong bệnh Alzheimer thậm chí còn không được nhắc tới.

◆ **Tình trạng các hormone:** Nồng độ nhiều hormone thiết yếu cho hoạt động tối ưu của não bộ đã không được đánh giá. Mặc dù bác sĩ có đề nghị xét nghiệm chức năng tuyến giáp, những xét nghiệm tối cần thiết này đã không được thực hiện.

◆ **Phơi nhiễm độc chất:** Bệnh nhân không được xét nghiệm nồng độ thủy ngân hay các loại chất độc vi sinh.

◆ **Hệ miễn dịch:** Hệ miễn dịch đóng vai trò thiết yếu trong bệnh Alzheimer, đặc biệt là thành phần miễn dịch bẩm sinh – vốn có nguồn gốc tiến hóa lâu đời hơn và cũng là thành phần phản ứng đầu tiên khi nhiễm trùng. Đây là phần quan trọng trong bệnh Alzheimer. Tuy nhiên, bệnh nhân đã không được đánh giá yếu tố này.

◆ **Hệ vi khuẩn thường trú:** Các vi khuẩn và vi sinh vật thường trú ở đường ruột, miệng, mũi, các xoang – gọi chung là "hệ vi khuẩn thường trú" – không được đề cập đến.

◆ **Hàng rào máu não:** Đây là chức năng dễ biểu hiện bất thường trong bệnh Alzheimer, nhưng bác sĩ đã không đề cập hay đánh giá đến.

◆ **Chỉ số khối cơ thể (BMI):** Đã được chứng minh là yếu tố nguy cơ trong bệnh Alzheimer và sức khỏe hệ thần kinh nói chung, nhưng không được bác sĩ quan tâm tới (Bệnh nhân này có BMI là 33, thuộc nhóm béo phì và cách xa giới hạn tối ưu đối với chức năng nhận thức).

◆ **Tiền đái tháo đường:** Đây là một yếu tố góp phần vào Alzheimer, nhưng không được nhắc đến.

◆ **Thể tích vùng não:** Mặc dù bác sĩ có chỉ định chụp MRI để loại trừ các bất thường cấu trúc, nhưng một xét nghiệm thiết yếu giúp đo lường thể tích các vùng não khác nhau đã bị bỏ qua. Xét nghiệm này khá đơn giản, nhưng là sự bổ sung quan trọng cho MRI. Việc biết được bệnh nhân có bị teo vùng não nào hay không có thể giúp chẩn đoán bệnh Alzheimer, xác định tuýp bệnh Alzheimer và tiên lượng mức độ tốt hay xấu. Ví dụ, hiện tượng teo não toàn thể là điển hình cho tuýp 3 (tuýp nhiễm độc), trong khi teo vùng hồi hải mã thì điển hình hơn cho tuýp 1 và 2.

◆ **Điều trị trúng đích:** Bệnh nhân được kê thuốc trước khi xác định họ có thật sự mắc Alzheimer hay không.

Nói về việc đánh giá và điều trị suy giảm nhận thức, bức tranh thực tế đúng là khá buồn tẻ:

◆ Những người bệnh thường không đi khám vì họ hay nghe rằng bệnh này không có cách điều trị hữu hiệu. Họ sợ mất bằng lái xe, phải đối mặt với mặc cảm xã hội về bệnh Alzheimer và sợ không mua được bảo hiểm y tế dài hạn.

◆ Những bác sĩ đa khoa tuyến đầu không chuyển bệnh nhân đến các tuyến có phòng khám chuyên điều trị vấn đề về trí nhớ, bởi vì trước kia họ được đào tạo rằng bệnh này không có cách điều trị hiệu quả.

◆ Các bác sĩ chuyên khoa thường bắt bệnh nhân trải qua hàng giờ đánh giá, xét nghiệm tâm lý - thần kinh lâu lắc và căng thẳng, làm các loại chụp chiếu tốn kém và lặp lại xét nghiệm chọc dò dịch não tủy nhiều lần, để rồi chẳng thể làm gì giúp điều trị căn bệnh.

Chúng ta có thể làm hơn thế rất nhiều. Chúng ta phải làm tốt hơn thế nhiều lần nếu muốn quay ngược diễn tiến sa sút nhận thức trong bệnh Alzheimer, MCI và SCI. Trong chương này bạn sẽ đọc về quá trình đánh giá chức năng chuyển hóa để xác định các yếu tố đang tác động đến sự suy giảm nhận thức, dù là SCI, MCI hay bất cứ giai đoạn nào của bệnh Alzheimer(*).

(*) *Mặc dù đa số các trường hợp suy giảm nhận thức là kết quả của quá trình thoái hóa thần kinh, một phần thiểu số người bệnh sẽ mắc bệnh do những nguyên nhân khác, ví dụ như khối não. Trước khi tiến hành các khảo sát về chuyển hóa được khuyến nghị ở đây, hãy tham vấn bác sĩ của bạn để loại trừ nguyên nhân này bằng việc chụp MRI hoặc CAT.*

Homocysteine

Nồng độ homocysteine cao là yếu tố góp phần đáng kể vào bệnh Alzheimer(**). Bạn có nhớ cách mà bệnh Alzheimer xuất hiện khi các tín hiệu phá hủy synapse lấn át tín hiệu tạo synapse ở não chứ? Trong ba nguyên nhân gây hủy synapse – viêm, thiếu các yếu tố hỗ trợ synapse (yếu tố hướng synapse) và độc chất – homocysteine là một chỉ dấu cho hai nguyên nhân đầu tiên. Nó tăng khi có tình trạng viêm và khi nguồn dinh dưỡng hỗ trợ synapse bị sụt giảm.

(**) *Và cũng là yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch, đột quỵ và thậm chí vài loại ung thư.*

Homocysteine có nguồn gốc từ việc ăn thực phẩm chứa loại amino acid tên methionine như các loại hạt, thịt bò, thịt cừu, phô mai, gà tây, thịt heo, cá, các loại sò, các loại trứng, sản phẩm từ sữa hoặc các loại đậu.

Methionine được chuyển hóa thành homocysteine, chất này được chuyển ngược lại thành methionine hoặc cysteine – một loại amino acid khác. Quá trình này cần vitamin B_{12}, vitamin B_6, folate (vitamin B_9) và amino acid tên là betaine. Nếu cơ thể có đủ các chất này, bạn không gặp vấn đề với việc chuyển hóa homocysteine. Nồng độ chất này được duy trì ở mức thấp ở người khỏe mạnh. Nhưng nếu cơ thể bị thiếu các chất trên, homocysteine sẽ tích tụ, phá hủy các mạch máu và não bộ. Nồng độ chất cao hơn 6 micromol/L có thể làm tăng nguy cơ này. Nồng độ homocysteine càng cao, nguy cơ càng lớn hơn[1].

Mặc dù vài người trong chúng ta có thể chống chịu được nồng độ homocysteine tăng cao mãn tính mà không mắc bệnh Alzheimer, nhưng chúng vẫn là những yếu tố tiềm tàng gây suy giảm nhận thức và đặc biệt là gây teo hồi hải mã. Thực tế là nồng độ homocysteine càng cao vượt mức 6 bao nhiêu, hồi hải mã càng teo nhanh bấy nhiêu.

CHA CỦA TERI ĐÃ MẮC CHỨNG SA SÚT TRÍ TUỆ và cuối cùng ông mất. Kết quả sinh thiết tử thi cho thấy hình ảnh điển hình của bệnh Alzheimer. Vốn là một người sắc sảo và thành đạt suốt thời trẻ, Teri từng đạt được nhiều thành tựu trong sự nghiệp với tư cách là một vận động viên marathon đồng thời là một nhà văn. Nhưng khi đến 60 tuổi, bà bắt đầu gặp vấn đề với việc tập trung và ghi nhớ.

Teri đến gặp tôi năm bà 65 tuổi. Với tiền sử gia đình và triệu chứng như trên, bà được làm các xét nghiệm di truyền học, kết

quả là bà có gen ApoE4. Sau khi kết quả xét nghiệm máu cho thấy nồng độ homocysteine của bà là 16, bà bắt đầu thực hành phác đồ ReCODE, và sự tiến bộ xuất hiện sau 3 tháng. Nhưng sau 6 tháng, nòng độ homocysteine chỉ giảm xuống mức 11, bác sĩ tổng quát của bà đã nói: "Tôi không thê làm gì hơn để giúp bà cải thiện thêm chỉ số này".

Hóa ra, bà đã uống cyanocobalamin (vitamin B,.) thay vì mefthylcobalamin (methyl-B,.), folate thay vì methyltetrahydrofolate, và pyridoxine thay vì pyridoxal-5-phosphate. Khi bà được điều chỉnh thuốc sang ba dạng hoạt chất như trên, chỉ số homocysteine giảm xuống còn 7. Tại thời điểm Teri theo phác đồ được 4 năm, bà vẫn duy trì được tinh thần minh mẫn và lanh lẹ. Kết quả chụp amyloid PET scan của bà cho kết quả không có gì bất thường ngoài một vết nhỏ thê hiện hình ảnh của amyloid.

MỤC TIÊU: homocysteine < 7 micromol.

Vitamin B_6, B_{12}, và Folate

Việc duy trì nồng độ homocysteine thấp ở mức tối ưu đòi hỏi cơ thể cần có đủ lượng vitamin B_6, B_9 (folate) và B_{12} ở dạng hoạt chất. Pyridoxal-5-phosphate (P5P) là dạng hoạt chất của vitamin B_6, methylcobalamin là dạng hoạt chất của vitamin B_{12} và methylfolate là hoạt chất của vitamin B_9. Khi bạn làm xét nghiệm nồng độ vitamin B_{12} trong máu, bạn sẽ thấy rằng khoảng giá trị "bình thường" dao động từ 200 đến 900 picogram mỗi mililiter (pg/ml). Các bác sĩ điều trị thường dễ hài lòng khi các chỉ số nằm "trong giới hạn bình thường" dù rõ ràng đó chưa phải là mức tối ưu.

Đối với vitamin B_{12}, bạn sẽ thấy dòng ghi chú ở trang kết quả cho biết nồng độ "bình thường" từ 200 đến 350 có thể liên quan đến các bệnh có thiếu vitamin B_{12} như thiếu máu và sa sút trí tuệ! Vì thế, chắc chắn là bạn không muốn dừng lại khi nồng độ B_{12} "bình thường" ở mức 300. Bạn có thể sẽ muốn đạt được chỉ số hơn 500.

Nhiều bác sĩ điều trị cho bệnh nhân làm xét nghiệm MMA (methylmalonic acid) thay vì xét nghiệm trực tiếp vitamin B_{12}. Vì khi B_{12} giảm, chất MMA tăng lên. Nồng độ MMA cao là chỉ dấu của mức B_{12} thấp và độ nhạy của xét nghiệm này có thể còn tốt hơn B_{12}. MMA là xét nghiệm bổ sung phù hợp cho B_{12}, nhưng vì kết quả MMA có thể dao động khá lớn, nên tốt nhất là nó được làm kèm theo chứ không nên xem như chọn lựa thay thế cho xét

nghiệm B_{12}.

Đối với folate, mức "bình thường" là từ 2-20 nanogram mỗi mililiter. Nhưng như đã nói, bạn chắc chắn sẽ không muốn chỉ số của mình ở sát giới hạn dưới của khoảng bình thường đó. Hãy đặt mục tiêu duy trì nó ở mức 10-25.

Với vitamin B_6, bạn có thể sẽ không muốn chỉ số của mình xấp xỉ giới hạn dưới (30-50 nanomol mỗi lít) hoặc cao quá giới hạn trên (>110 nmol/L), vì nồng độ cao có thể gây độc cho một nhóm các dây thần kinh ngoại biên, đặc biệt là các sợi chi phối cảm giác xúc giác và áp lực – vốn rất cần thiết để tay và chân cảm nhận không gian. Bạn có thể muốn chỉ số của mình ở mức 60-100. Việc uống thuốc P5P sẽ giúp bạn đạt mục tiêu này. Tôi sẽ nói về liều lượng các thuốc này ở chương tiếp theo.

MỤC TIÊU: vitamin B_{12} = 500-1500 pg/ml; folate = 10-25 ng/ml; vitamin B_6 = 60-100 mcg/L.

Sự đề kháng Insulin

Nồng độ insulin và glucose cao là hai trong số các yếu tố nguy cơ quan trọng nhất trong bệnh Alzheimer. Bạn có thể đã từng đọc đâu đó trong số hàng tá cuốn sách hay ho viết về đề tài này: đường là một chất độc gây nghiện! Cơ quan ATF (Cục quản lý Chất cồn, Thuốc lá, Súng và Chất nổ Hoa Kỳ) có lẽ sẽ muốn đổi tên thành ATFS và thêm đường vào danh sách các chất họ kiểm soát, căn cứ vào mối nguy hại diện rộng khi tiêu thụ quá nhiều chất ngọt(*).

(*) *Tên nguyên văn của ATF: Bureau of Alcohol, Tobaco, Firearms and Explosives. Ký tự "S" tác giả thêm vào ở cuối chữ ATFS là viết tắt của "sugar", nghĩa là "đường".*

Cơ thể người không được thiết kế để tiêu thụ nhiều hơn 15 gram đường mỗi ngày, con số này nhỏ hơn nhiều so với lượng đường chứa trong một lon nước ngọt (vốn có từ 40 đến 100 gram đường, tùy kích cỡ lon). Trong khi đó, chế độ ăn của chúng ta lại tiêu thụ đầy đồ ngọt, từ nước ngọt đến kẹo, ngũ cốc ngọt và sữa chua có đường, kể cả bánh mì ngọt mua sẵn ngoài tiệm.

Khi bạn ăn những thực phẩm có chỉ số đường cao – không chỉ đường mà còn bao gồm thực phẩm chứa tinh bột như bánh mì trắng, gạo trắng, khoai tây trắng và các loại bánh mì ngọt – cơ thể bạn sẽ tiết tống tiết tháo insulin vào máu để cố gắng ổn định đường huyết, vì chính chất đường này sẽ có hại ở nồng độ cao. Quá trình này làm tổn hại cơ thể theo nhiều cách.

Một mặt, các tế bào trở nên trơ lì với lượng insulin lúc nào cũng cao trong máu, giống như cách lỗ tai bạn quá quen với tiếng còi xe khi thường xuyên lái xe đi làm xa. Khi thứ gì đó trở nên quá nhiều, bạn ngừng phản ứng với nó. Sự kháng insulin này không chỉ góp phần gây đái tháo đường tuýp 2, gan nhiễm mỡ và hội chứng chuyển hóa, nó còn gây ra bệnh Alzheimer.

Lý do là đây: tín hiệu của insulin là một trong những tín hiệu quan trọng nhất, hỗ trợ cho sự tồn tại của các tế bào thần kinh (neuron). Insulin gắn lên các thụ thể của nó và khởi động quá trình tín hiệu hỗ trợ cho tế bào thần kinh. Tín hiệu sống còn này trở nên cùn mòn khi nồng độ insulin tăng cao mãn tính. Nhưng đây chưa phải là mối liên hệ duy nhất giữa nồng độ insulin tăng cao kéo dài và bệnh Alzheimer. Cơ thể thoái biến insulin sau khi nó thực hiện chức năng, nhờ một men (enzyme) trong số nhiều enzyme khác gọi là IDE (insulin-degrading enzyme). Ngoài ra, IDE còn giúp ly giải amyloid- beta, nên nếu IDE phải tập trung phân giải lượng insulin nhiều hơn, nó sẽ không ly giải amyloid-beta nữa. Vì vậy, nồng độ amyloid-beta tăng lên, góp phần gây ra Alzheimer.

Nồng độ glucose máu cao cũng gây ra những vấn đề khác ngoài việc tăng insulin mãn tính. Glucose gắn vào nhiều loại protein, giống như cá ép bám cộng sinh vào cá mập, làm gián đoạn chức năng của protein. Hemoglobin A1c là một phân tử dễ đo lường trong số nhiều chất bị ảnh hưởng như trên. Những phân tử glucose nằm quá giang này tham gia những phản ứng hóa học để tạo ra sản phẩm cuối của quá trình đường hóa, còn gọi là AGE (advanced glycation end-product).

Những chất này gây hại bằng nhiều cơ chế khác nhau.

1. Vì các protein bị gắn AGE như dị vật đối với hệ miễn dịch của bạn, cơ thể có thể tạo ra những kháng thể tương ứng chống lại chính những protein của cơ thể, kích hoạt phản ứng viêm.

2. Các AGE gắn vào thụ thể của nó, gọi là RAGE (receptor for AGE), điều này cũng gây viêm.

3. Phân tử AGE tạo ra các gốc oxy hóa tự do và những phân tử bất ổn định, hoạt tính cao này phá hủy bất cứ thứ gì mà chúng tiếp xúc, ví dụ mã di truyền trong DNA và các màng của tế bào.

4. Các protein bị biến đổi phá hủy mạch máu, làm giảm việc cung cấp dưỡng chất cho não (góp phần tạo ra Alzheimer tuýp 2) và gây

rò rỉ tại hàng rào máu - não (góp phần tạo ra tuýp 1).

Vì những lý do trên, việc theo dõi tình trạng glucose và insulin máu là tối cần thiết. Nồng độ insulin khi đói của bạn nên ở mức từ 4,5 trở xuống. Mức đường huyết nên từ 90 trở xuống, và chỉ số hemoglobin A1c (HbA1c) nên nhỏ hơn 5,6%.

KATRINA, MỘT PHỤ NỮ 65 TUỔI, bắt đầu gặp vấn đề về trí nhớ và cảm thấy bản thân dần kém minh mẫn. Bà nhiều lần quên vị trí xe đỗ trong bãi giữ xe, không nhận ra những người bà từng gặp và thường quên mất dòng suy nghĩ của mình. Điều này làm bà gặp khó khăn trong công việc. Bà còn phải vật lộn với việc chọn lựa từ ngữ khi giao tiếp.

Kết quả xét nghiệm cho thấy bà có nhiều rối loạn chuyển hóa, bao gồm mức glucose máu cao 121 mg/dl tương ứng tình trạng tiền đái tháo đường, chỉ số HbA1c là 5,6%, nồng độ insulin khi đói là 4,2 và mức cortisol buổi sáng là 24,3 (gợi ý tình trạng stress, và cũng góp phần làm tăng đường huyết).

Bà bắt đầu điều trị theo phác đồ ReCODE. Bốn tháng sau, tất cả các triệu chứng kể trên đã cải thiện kèm với sự cải thiện quá trình chuyển hóa, bao gồm mức đường huyết còn 108 (dù chưa đạt mức tối ưu, nhưng là một sự cải thiện đáng kể), HbA1c là 5,5%, nồng độ insulin lúc đói còn 3,4 và cortisol buổi sáng là 21.

MỤC TIÊU: nồng độ insulin lúc đói ≤ 4,5 microIU/ml; hemoglobin A1c < 5,6 %; glucose lúc đói = 70-90 mg/dl.

Sự viêm, quá trình viêm và bệnh Alzheimer

Có một mối liên hệ trực tiếp về cơ chế giữa sự viêm và bệnh Alzheimer. Nếu bạn từng có lần gọi cảnh sát thì có nghĩa là bạn đã phụ thuộc vào họ trong việc phân biệt "người tốt" và "người xấu", với suy nghĩ cần bắt giữ kẻ xấu rồi áp giải về đồn. Tuy nhiên, bạn hãy tưởng tượng đến việc cảnh sát không bao giờ rời khỏi khu vực bạn đang ở – giống như bạn đang ở giữa chiến trường nơi cảnh sát làm việc, với những cảnh bắn nhau, phá hủy, chết chóc và tổn thương cho cả hai phe người tốt lẫn kẻ xấu.

Đây chính xác là những gì đã xảy ra với hầu hết chúng ta: hệ miễn dịch – lực lượng cảnh sát của cơ thể – không bao giờ rút lui hoàn toàn. Do đó, sự viêm mãn tính (dù nhẹ) vẫn có thể dẫn đến các bệnh tim mạch, ung thư, viêm khớp, thúc đẩy sự lão hóa và cả bệnh Alzheimer. Bằng chứng cho thấy sự viêm góp phần vào bệnh Alzheimer đã quá nhiều và rõ ràng. Bên cạnh hoạt động quá mức

nói chung, hệ miễn dịch bị kích thích lâu ngày thỉnh thoảng cũng tấn công các mô của chính cơ thể.

Có nhiều kẻ tấn công có thể kích hoạt lực lượng cảnh sát nội bộ này, gồm: các tác nhân nhiễm trùng như virus, vi khuẩn hoặc nấm; các gốc tự do; các sản phẩm cuối của quá trình đường hóa; các chấn thương như bầm tím, bong gân hay gãy xương; các protein hoặc lipid bị hư tổn như phân tử LDL (low-density lipoprotein) bị oxy hóa; cùng nhiều tác nhân gây tổn thương khác. Đáp ứng của lực lượng bảo vệ cơ thể là rất đáng kể, hầu hết diễn ra rất hiệu quả (Đó là lý do bạn vẫn còn sống tới giây phút này!) và phức tạp bằng nhiều con đường.

Quá trình viêm có nhiều chỉ số đo lường chính:

1. C-reactive protein: CRP được gan sản xuất để phản hồi với bất kỳ hoạt động viêm nào. Cụ thể hơn, tôi muốn nói đến chất hs-CRP (CRP có độ nhạy cao – high-sentitivity CRP), vì CRP quy ước thường kém nhạy hơn nhiều khi cần phân biệt giữa ngưỡng tối ưu và các bất thường nhẹ. Nếu CRP tăng lên, bạn sẽ cần đi tìm ổ gây viêm. Nguyên nhân có thể là do lượng đường hoặc các carbohydrate đơn phân tử tăng quá cao, hoặc do các chất béo xấu (ví dụ trans-fat – chất béo chuyển hóa), hội chứng rò ruột (tôi sẽ nói thêm ở phần sau), sự nhạy cảm gluten, vệ sinh răng miệng kém, các độc chất đặc hiệu hoặc cũng có thể do bất kỳ nguồn nào khác. Khi đã định vị được nguồn căn, ta cần loại bỏ nó rồi kiểm tra lại xét nghiệm hs-CRP.

2. Tỷ số albumin trên globulin trong máu (tỷ số A/G): Đây là một chỉ số bổ sung thể hiện quá trình viêm. Với người khỏe mạnh, tốt nhất là cần đạt chỉ số > 1,8.

3. Tỷ số omega-6 trên omega-3 trong tế bào hồng cầu: Dù hai nhóm a-xít béo này đều quan trọng với sức khỏe, chất béo nhóm omega-6 kích thích quá trình viêm, trong khi omega-3 có tính kháng viêm. Tỷ số omega-6 trên omega-3 nên thấp hơn 3, nhưng không dưới 0,5 vì điều này làm tăng nguy cơ chảy máu.

4. Interleukin-6 (IL-6) và yếu tố hoại tử khối u α (TNFα): Lực lượng cảnh sát nội bộ cử đi nhiều đặc phái viên có tên cytokine để điều phối đáp ứng viêm. Hai trong số các cytokine có thể tăng lên trong bệnh Alzheimer thể viêm (tuýp 1) là IL-6 và TNFα.

MỤC TIÊU: hs-CRP < 0,9 mg/dL; albumin ≥ 4,5 g/dL; tỷ số A/G ≥ 1,8.

CÁC MỤC TIÊU TÙY CHỌN: tỷ lệ omega-6:omega-3 = 0,5-3,0; IL-6 < 3 pg/ml; TNFα < 6,0 pg/ml.

Vitamin D_3

Giảm hoạt động vitamin D có liên quan đến sự suy giảm chức năng nhận thức. Vitamin D lưu hành khắp dòng máu qua các mô giống như sóng wi-fi và đi vào các tế bào của cơ thể. Một khi đã ở trong tế bào, nó gắn với các phân tử thụ thể được gọi là các thụ thể vitamin D (vitamin D receptor – VDR), cho phép vitamin D đi vào trong nhân tế bào (nơi chứa đựng bộ gen DNA) và kích hoạt hơn 900 gen.

Một vài gen tác động đến quá trình chuyển hóa xương, vài gen khác ức chế sự hình thành khối u, có những gen làm giảm quá trình viêm và có những gen đóng vai trò rất quan trọng trong việc tạo mới cũng như duy trì synapse trong não – một điều thiết yếu trong phác đồ ReCODE. Vì thế, những gen này và vitamin D (vốn giúp kích hoạt các gen) là yếu tố chủ lực giữ cho cán cân nằm ở bên "bảo vệ" synapse trong mối cân bằng bảo vệ hoặc phá hủy synapse. Khi nồng độ vitamin D dưới ngưỡng tối ưu, các gen phù hợp sẽ không được kích hoạt đúng đắn.

Khi tiếp xúc với ánh mặt trời, cơ thể chúng ta tạo ra vitamin D. Ánh nắng giúp chuyển đổi một dạng cholesterol là 7-dehydrocholesterol thành dạng bất hoạt của vitamin D. Tiền chất này sau đó được chuyển đổi thành dạng hoạt động.

Các bác sĩ lâm sàng từng cho rằng nồng độ chất 25-hydroxy-cholecalciferol (dạng bất hoạt, đây cũng là chất thường được xét nghiệm nhất) trong huyết thanh từ 20-30 ng/ml là khoảng lành mạnh. Tôi khuyến nghị đặt mục tiêu là từ 50 đến 80. Bạn có thể dùng quy luật 100x để tìm ra liều dùng tối ưu vitamin D (thường được bào chế ở dạng vitamin D3 trong thuốc) cho mình: lấy chỉ số muốn đạt được (ví dụ: 50) trừ đi chỉ số xét nghiệm hiện tại của bạn (ví dụ: 20), sau đó nhân kết quả đó (30) với 100 để tính ra liều dùng (3000) bằng đơn vị IUs.

MỤC TIÊU: nồng độ vitamin D3 (có được qua việc xét nghiệm 25-hydroxycholecalciferol) = 50-80 ng/ml.

Tình trạng hormone - Vấn đề tranh cãi nhưng thiết yếu

Cụm từ *nội tiết tố* (hormone) có nguồn gốc từ tiếng Hy Lạp "horman", nghĩa là "thúc đẩy hoặc tạo thành chuyển động". Những phân tử tín hiệu này được sản xuất tại một nơi (ví dụ như

tuyến yên) sau đó di chuyển theo dòng máu đến một nơi khác (như tuyến thượng thận chẳng hạn). Nhiều hormone góp phần thiết yếu vào chức năng nhận thức tối ưu, cụ thể là qua việc hỗ trợ sự tạo thành và củng cố synapse. Khi nồng độ của chúng giảm xuống, cán cân chuyển hóa bị lệch sang hướng hủy hoại synapse và kéo theo chức năng nhận thức sụt giảm.

Hormone tuyến giáp

Chức năng tuyến giáp tối ưu có ý nghĩa thiết yếu để đạt được chức năng nhận thức tối ưu, và ở những người mắc bệnh Alzheimer chức năng tuyến giáp không ở mức tối ưu. Hoạt động tuyến giáp giống như chân ga chiếc xe của bạn – bạn càng đạp ga, các tế bào càng chuyển hóa nhanh hơn. Bạn có thể đo lường tốc độ chuyển hóa một cách đơn giản bằng việc đo nhiệt độ nền cơ thể. Hãy lấy một chiếc nhiệt kế chuẩn, vẩy mạnh cho cột thủy ngân đi xuống, rồi đặt cạnh giường trước khi bạn ngủ buổi tối. Trước khi ra khỏi giường buổi sáng, bạn đo nhiệt độ tại nách trong 10 phút. Chỉ số đo được nên nằm trong khoảng 36,5oC đến 36,8oC. Nếu nhiệt độ đo được thấp hơn thì có khả năng là do chức năng tuyến giáp giảm xuống.

Tốc độ chuyển hóa tế bào cũng ảnh hưởng đến phản xạ của bạn. Khi chức năng tuyến giáp giảm, các phản xạ sẽ chậm lại. Điều này có thể được đo bằng một loại máy tên Thyroflex, đôi khi có sẵn tại phòng khám của vài bác sĩ. Nó đo được chính xác tốc độ phản xạ cánh tay quay (là phản xạ giúp bạn gấp cẳng tay). Nếu tuyến giáp không hoạt động đúng mức, phản xạ này và các phản xạ khác sẽ chậm đi.

Vì chức năng tuyến giáp tác động đến tốc độ chuyển hóa, nó cũng ảnh hưởng đến nhịp tim và sự nhạy bén của các hoạt động tinh thần. Ngoài ra, nó còn có thể tác động vào thời lượng giấc ngủ, chẳng hạn: bạn cảm thấy lạnh hay nóng, bạn có dễ tăng cân không, bạn có khí sắc trầm hay không,... với nhiều chỉ dấu sức khỏe khác. Hơn nữa, đa số những người bị sa sút trí tuệ, suy giảm nhận thức nhẹ và suy giảm nhận thức chủ quan đều có chức năng tuyến giáp chưa được tối ưu. Vì thế, điều tối quan trọng là bạn cần nắm được tình trạng tuyến giáp của mình, điều này có thể được đánh giá qua xét nghiệm T3 tự do (là dạng T3 hoạt động), T4 tự do, T3 đảo và TSH (thyroid-stimulating hormone).

Tại sao lại có nhiều xét nghiệm thế? Đa số các bác sĩ chỉ đề nghị làm xét nghiệm TSH, nhưng xét nghiệm đơn độc này không nhận diện được nhiều bệnh nhân đang có chức năng tuyến giáp ngoài

khoảng tối ưu.

TSH được sản xuất bởi tuyến yên để đáp ứng với kích thích của TRH (thyrotropin-releasing hormone) – một hormone do vùng hạ đồi của não tiết ra. Khi chức năng tuyến giáp suy giảm, theo lý thuyết TSH sẽ tăng lên để kích thích tuyến giáp sản xuất nhiều hormone giáp hơn. Vì thế, nồng độ TSH cao có thể chỉ điểm sự giảm hoạt động của tuyến giáp. Khoảng "bình thường" của TSH được cho là ở mức 0,4 – 4,2 microIU/L, nhưng bất kỳ xét nghiệm TSH nào trên 2,0 đều cần được quan tâm.

Tuy nhiên, trong thực hành, bạn có thể có kết quả xét nghiệm TSH "bình thường" dù chức năng tuyến giáp đang ở ngoài ngưỡng tối ưu. Đó là lý do tại sao tôi khuyến cáo nên kiểm tra bổ sung các loại hormone giáp khác:

T3 tự do: Đây là dạng hormone giáp hoạt động, nhưng có đời sống ngắn. Những phân tử này phân hủy chỉ sau một ngày (dĩ nhiên là những phân tử mới tiếp tục được tạo ra). Nồng độ tối ưu là từ 3,2 đến 4,2 picogram mỗi mililiter (pg/ml).

T4 tự do: Đây là một hormone dự trữ thiết yếu, có thời gian sống khoảng một tuần. Nồng độ tối ưu là từ 1,3 đến 1,8.

T3 đảo: Có nhiệm vụ ức chế hoạt động tuyến giáp. Đây là lý do tại sao một trong những xét nghiệm quan trọng nhất của chức năng tuyến giáp là đo tỷ số T3 tự do trên T3 đảo. Mức T3 đảo tăng lên cùng với tình trạng stress và làm giảm sự hiệu quả của T3. Tỷ số T3 tự do:T3 đảo nên đạt ít nhất là 20.

MỨC TỐI ƯU: TSH < 2,0 microIU/ml; T3 tự do = 3,2-4,2 pg/ml; T3 đảo < 20 ng/dL; T3 tự do x 100:T3 đảo > 20; T4 tự do = 1,3-1,8 ng/dL.

Estrogens và progesterone

Vai trò của các estrogen (estradiol, estriol, estrone) và progesterone trong chức năng nhận thức vẫn còn gây tranh cãi. Nhưng đã có những bằng chứng mạnh mẽ cho thấy vai trò của chúng. Như đã đề cập ở trên, estrogen gắn với thụ thể của nó và kích hoạt enzyme (tên là alpha secretase hay ADAM10) phân cắt chất APP. Từ đó, nó gửi tín hiệu đến bộ đôi phân tử hỗ trợ synapse là sAPPα và αCTF. Vì thế, estrogen là nhân tố thiết yếu trong việc ngăn ngừa sa sút trí tuệ.

Những nghiên cứu từ Mayo Clinic đã chứng tỏ, những phụ nữ ở độ

tuổi 40 đã cắt buồng trứng (đôi khi vì nguy cơ mắc ung thư buồng trứng do di truyền) mà không dùng liệu pháp hormone thay thế, có nguy cơ mắc bệnh Alzheimer gấp hai lần[2]. Không chỉ bản thân estrogen và progesterone quan trọng, mà tỷ số của estrogen trên progesterone cũng vậy, bởi vì tỷ số này cao có liên quan đến nhận thức "mờ nhạt" và trí nhớ kém.

DIANE, MỘT LUẬT SƯ 55 TUỔI, đã trải qua tình trạng suy giảm trí nhớ tiến triển ngày càng tệ trong suốt bốn năm. Nhiều lần, bà vô tình quên tắt bếp khi rời khỏi nhà, quên các cuộc họp và lên lịch nhiều cuộc họp trùng giờ nhau vì bà không nhớ đã có hẹn trước đó. Vì bà hầu như không nhớ được gì lâu hơn năm phút, bà phải ghi âm các cuộc trò chuyện và ghi chú hàng tá thứ trong iPad của mình (xui xẻo thay, sau đó bà lại quên mật khẩu để mở máy).

Nỗ lực học tiếng Tây Ban Nha để đáp ứng nhu cầu công việc của bà cuối cùng cũng thất bại. Bà dần không còn khả năng đảm nhiệm công việc. Bà thường hỏi các con rằng họ đã đem về nhà cho bà những đồ gia dụng bà nhờ mang giúp chưa, chỉ để nhận lại được câu trả lời rằng bà chưa từng nói với họ điều đó. Bà thường xuyên quên mất mình định nói gì khi đang nói được nửa câu, và chậm phản hồi ngay cả trong các cuộc đối thoại thường ngày. Một trong các đứa con của bà nói: "Tôi học đại học xa nhà, và khi tôi về nhà, người từng là mẹ tôi dường như đã biến mất".

Khi Diane đến gặp tôi, kết quả xét nghiệm của bà cho thấy homocysteine là 9,8; CRP 0,16 bình thường; vitamin D 46 khá tốt; hemoglobin A1c 5,3 ổn; estradiol 275 bình thường; progesterone 0,4 thấp (vì thế tỷ số estradiol:progesterone tăng rất cao ở mức 687,5); insulin 2,7 ổn; T3 tự do 3,02 khá tốt; T4 tự do 1,32 ổn và TSH 2,04 ở sát giới hạn cao.

Tuy nhiên, sau 5 tháng điều trị với ReCODE, bà bắt đầu nhận thấy sự cải thiện. Sau 10 tháng, tức là 4 tháng sau khi bà đạt được tỷ lệ giữa estradiol và progesterone tối ưu, bà đã hồi phục gần như hoàn toàn. Bà không còn cần đến iPad để ghi chú hay ghi âm các cuộc trò chuyện.Bà đã đi làm lại, học tiếng Tây Ban Nha và bắt đầu học một chuyên ngành luật mới. Bà không còn bị quên ở giữa câu nói hay tưởng tượng ra mình đã nói gì đó với con cái mà trên thực tế không hề có.

MỤC TIÊU: mức estradiol = 50-250 pg/ml; progesterone = 1-20 ng/ml; tỷ lệ giữa estradiol và progesterone = 10-100 (và tối ưu hóa các triệu chứng).

Testosterone

Testosterone là hormone giới tính nhóm steroid, hiện diện ở cả nam và nữ (nam giới có nồng độ cao hơn) hỗ trợ cho sức sống của các tế bào thần kinh. Những nam giới có nồng độ testosterone thấp nhất trong dân số có nguy cơ mắc bệnh Alzheimer cao hơn.

MỤC TIÊU: testosterone toàn phần = 500-1000 ng/dL; testosterone tự do = 6,5-15 ng/dL.

Cortisol, pregnenolone và dehydroepiandrosterone (DHEA)

Trong thế giới siêu kết nối, siêu hiệu suất và cạnh tranh không ngừng, căng thẳng hiện diện ở khắp mọi nơi và là một trong những yếu tố góp phần quan trọng nhất vào sự suy giảm nhận thức. Những giai đoạn stress ngắn mà bạn đã vượt qua thường không phải là vấn đề lớn so với tình trạng stress kéo dài và không được giải tỏa mà nhiều người trong chúng ta đang phải trải qua.

Stress kích hoạt trục HPA (trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận như tôi đã từng nói tới). Vùng hạ đồi trong não sản sinh ra yếu tố giải phóng hormone hướng vỏ thượng thận (CRF), chất này kích thích tuyến yên tiết ra ACTH (adrenocorticotropic hormone) vào máu. ACTH tiếp tục tác động lên tuyến thượng thận nằm ngay phía trên hai thận để tiết ra cortisol và các hormone khác liên quan đến tình trạng stress. Nồng độ cortisol cao phá hủy các tế bào thần kinh, đặc biệt là vùng hồi hải mã, nên stress là một yếu tố góp phần hủy hoại hồi hải mã và chức năng nhận thức – đặc biệt là trí nhớ.

Stress tâm lý mãn tính có thể dẫn tới rối loạn hoạt động trục HPA (từng có một thời hiện tượng này được gọi là suy yếu tuyến thượng thận, nhưng thực tế là toàn bộ trục đều bị ảnh hưởng). Khi điều này xảy ra, hai tuyến thượng thận không còn sản xuất đủ các hormone để đáp ứng với những tình trạng stress khác do bệnh lý của cơ thể như nhiễm trùng, nhiễm độc hoặc thiếu ngủ. Vì thế, bạn trở nên rất nhạy cảm với các yếu tố gây stress, điều này càng làm tăng sự suy giảm nhận thức. Hơn nữa, bản thân sự giảm nhanh nồng độ cortisol có thể làm mất tế bào thần kinh ở vùng hồi hải mã.

Pregnenolone là một hormone chủ đạo, tổng hợp nên cả hai hormone giới tính là estradiol và testosterone, cũng như các hormone của tình trạng stress như cortisol và dehydroepiandrosterone (DHEA). Vào những giai đoạn căng

thẳng cao, pregnenolone bị "bòn rút" để sản xuất các hormone tương ứng, dẫn tới việc giảm sản xuất các hormone giới tính ở nồng độ tối ưu. Việc "mất mát pregnenolone" này là nguyên nhân phổ biến dẫn tới sụt giảm pregnenolone và các hormone giới tính nhóm steroid. Điều này lý giải tại sao chúng ta giảm ham muốn tình dục khi gặp nhiều căng thẳng. Pregnenolone hỗ trợ cho trí nhớ và có tính bảo vệ hệ thần kinh. Vì thế, nồng độ sụt giảm chất này là một yếu tố nguy cơ gây suy giảm nhận thức.

Tương tự pregnenolone, DHEA là một "steroid thần kinh" hỗ trợ cho sự đáp ứng với tình trạng stress và nó thường được đo lường dưới dạng DHEA sulfate. Cortisol, pregnenolone và DHEA sulfate là những chất có thể đo được một cách đơn giản bằng mẫu xét nghiệm máu hoặc nước bọt. Nếu có phát hiện bất thường, ta có thể làm thêm xét nghiệm nước tiểu 24 giờ để đánh giá. Tuy nhiên, trong đa số trường hợp, các xét nghiệm máu đã đủ để nhận định liệu nồng độ hormone có ở mức bất lợi đối với chức năng nhận thức hay không.

MỤC TIÊU: cortisol (buổi sáng) = 10-18 mcg/dL; pregnenolone = 50-100 ng/dL; DHEA sulfate = 350-430 mcg/dL ở nữ giới và 400-500 mcg/dL ở nam giới.

Phát hiện kim loại - Việc không chỉ có ở các sân bay

Thần lửa Vulcan và người khổng lồ Atlas - tỷ lệ đồng và kẽm

Nồng độ đồng quá cao và kẽm quá thấp có liên quan đến bệnh sa sút trí tuệ. Giáo sư George Brewer tại Đại học Michigan đã dành cả sự nghiệp nghiên cứu về ảnh hưởng của đồng và kẽm lên chức năng nhận thức. Ông khám phá ra rằng cơ thể của chúng ta thường thiếu kẽm nhưng dư đồng. Vấn đề này đặc biệt nổi bật ở các nước phát triển, có thể do việc sử dụng các ống dẫn nước bằng đồng, hay có sẵn đồng trong các loại vitamin, cùng với chế độ ăn thiếu chất kẽm và sự hấp thu kẽm kém (thường do dạ dày sản xuất ít a-xít hơn, nhất là ở người già hoặc người dùng thuốc ức chế bơm proton trong bệnh trào ngược dạ dày).

Như bác sĩ Brewer đã chỉ ra, quan trọng hơn là sự lão hóa có liên quan đến nồng độ kẽm thấp và Alzheimer cũng vậy. Hơn nữa, những bệnh nhân mắc Alzheimer tuýp nhiễm độc (tuýp 3) thường có nồng độ kẽm rất thấp – điển hình là chỉ bằng một nửa so với người khỏe mạnh – điều này làm họ trở nên nhạy cảm hơn với độc chất như thủy ngân và các độc chất từ nấm mốc. Ngoài ra, bác sĩ Brewer cũng phát hiện ra việc uống bổ sung viên kẽm làm

tăng khả năng nhận thức[3].

Chính vì đồng và kẽm cạnh tranh lẫn nhau theo nhiều cách – ví dụ, chất này ức chế sự hấp thu chất kia trong đường ruột – thế nên có quá nhiều đồng trong cơ thể, nghĩa là có quá ít kẽm. Cả hai đều thiết yếu đối với sức khỏe. Vì thế, bạn không nên để cơ thể thiếu đi chất nào cả. Tuy nhiên, dù cả hai đều là kim loại, chúng vẫn khác nhau ở một khía cạnh quan trọng: kẽm được ví như Atlas (vị thần Titan hùng dũng và vững bền của Hy Lạp) trong khi đồng được ví như Vulcan (vị thần lửa).

Lý do ở đây là: ion kẽm (Zn^{++}) đã có lớp orbital nguyên tử 3d được lấp đầy – nói cách khác, kẽm có đủ electron nên "vui vẻ và hạnh phúc" – trong khi ion đồng sở hữu lớp orbital 3d chưa lấp đầy và vì thế "chưa hài lòng".

Đồng có vai trò luân chuyển các electron ra vào các protein có chứa điện tử, và có vai trò là một gốc tự do (tên gọi cho những phân tử có các electron chưa bắt cặp, những chất này thường phá hủy cơ thể và não bộ). Mặt khác, kẽm là thành phần của hơn 300 loại protein khác nhau và nó không có khả năng luân chuyển electron như đồng. Vì thế, kẽm không tạo ra gốc tự do và thể hiện vai trò cấu trúc một cách bền vững, chắc chắn.

Người ta ước đoán rằng có khoảng hai tỷ người – hơn một phần tư dân số thế giới (năm 2017) – bị thiếu kẽm. Sự thiếu hụt này đặc biệt hay gặp ở người già, gây ra những hậu quả tương tự bệnh Alzheimer. Ví dụ, do kẽm là chất thiết yếu để tổng hợp, lưu trữ và tiết insulin[4], nên việc thiếu kẽm làm giảm tín hiệu insulin, một đặc điểm của bệnh Alzheimer. Thiếu kẽm cũng làm tăng nồng độ các tự kháng thể, một nguồn gây viêm; làm tăng sự oxy hóa có tính phá hủy và sự lão hóa; làm giảm tín hiệu hormone và chất dẫn truyền thần kinh; đồng thời làm tăng mẫn cảm với các độc chất – tất cả những tình trạng này đều là đặc trưng trong bệnh Alzheimer hoặc góp phần vào sự sa sút nhận thức dù bệnh nhân không thực sự phát bệnh.

Nồng độ đồng và kẽm trong máu mỗi người xấp xỉ 100 mcg/dL (microgram mỗi deciliter), vì thế tỷ số của hai chất thường là 1:1. Tỷ số từ 1,4 trở lên có mối tương quan với bệnh Alzheimer. Tương tự, dù phần lớn đồng trong cơ thể liên kết với các protein như ceruloplasmin, việc biết được nồng độ đồng tự do (đồng không gắn với protein) cũng rất hữu ích. Bạn có thể tính được con số này khá dễ dàng bằng cách xét nghiệm nồng độ đồng, rồi trừ cho nồng độ ceruloplasmin nhân 3. Ví dụ, nếu chỉ số đồng là 120 và

ceruloplasmin là 25, chỉ số đồng tự do xấp xỉ bằng 120 – 75 = 45, một con số quá cao. Chỉ số này nên nằm dưới mức 30.

Đo lường mức kẽm trong hồng cầu cho ra kết quả chính xác hơn là kẽm trong huyết thanh. Vì thế, bạn cũng có thể kiểm tra chỉ số này, ngưỡng kết quả nên là 12 đến 14 mg/L.

MỤC TIÊU: chỉ số đồng:kẽm = 0,8-1,2; kẽm = 90-110 mcg/dL (hoặc kẽm trong hồng cầu = 12-14 mg/L).

MỤC TIÊU TÙY CHỌN: chỉ số đồng – 3 x ceruloplasmin ≤ 30.

Magnesium (ma-giê) trong hồng cầu và Ayurveda

Magnesium là chất thiết yếu cho chức năng não bộ. Nếu bạn mắc bệnh Alzheimer (vốn thường gây hậu quả sớm và nặng nề nhất lên vùng hồi hải mã và vùng vỏ não dưới khứu kế cận) thì có khả năng cao là nồng độ magnesium đã giảm thấp trong những cấu trúc não có chức năng củng cố trí nhớ này (gồm một hồi hải mã ở mỗi bên trái, phải).

Tiến sĩ Guosong Liu tại viện công nghệ MIT (sau đó chuyển sang Đại học Tsinghua) đã chỉ ra rằng việc đạt được nồng độ magnesium tối ưu cho chức năng não thường bao gồm bổ sung magnesium vào chế độ ăn. Trong một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, Liu và đồng nghiệp của ông đã khám phá được: khi magnesim được vận chuyển đến não bộ bằng cách bắt cặp với một chất dẫn xuất từ amino acid threonine, chức năng nhận thức được cải thiện[5].

Khi Guosong đến thăm và gặp gỡ tôi ở UCLA, chúng tôi đã rất ngạc nhiên khi nghĩ về sự trớ trêu của phương pháp tiếp cận mà hai bên đã theo đuổi. Một bên là Guosong, người sinh trưởng ở Trung Quốc, đã phát triển phương pháp đơn trị liệu nhắm trúng đích cấp độ phân tử – một đặc sản của giới khoa học phương Tây. Còn tôi, lớn lên ở Hoa Kỳ, lại phát triển một phác đồ đa trị liệu theo kế hoạch, nghe giống như y học cổ truyền Trung Hoa hay trường phái y học cổ truyền Ấn Độ Ayurvedic.

Cũng như kẽm, việc đo lường magnesium trong hồng cầu, nơi chứa phần lớn magnesium, cho ra kết quả chính xác hơn là đo lượng magnesium trong huyết thanh. Chỉ số này nên nằm trong khoảng 5,2 đến 6,5 mg/dL.

MỤC TIÊU: magnesium trong hồng cầu = 5,2-6,5 mg/dL.

Selenium - người lính cứu hỏa (và glutathione - nước cứu hỏa)

Trong đại gia đình kim loại, selenium được ví như người lính cứu hỏa. Nó phối hợp với peptide tên là glutathione (ví như nước cứu hỏa) để xử lý các gốc tự do – những phân tử có cặp electron chưa kết đôi và gây phá hủy các màng sinh học, DNA, protein cũng như cấu trúc, chức năng tổng thể của tế bào. Khi bảo vệ và phục hồi các tế bào, bản thân glutathione bị sử dụng hết. Do đó, nó cần được tái tạo không ngừng, giống như lính cứu hỏa cần có nguồn nước liên tục. Nồng độ glutathione thấp góp phần gây ra hiện tượng viêm, nhiễm độc, mất sự hỗ trợ synapse và có thể dẫn đến cả ba tuýp bệnh Alzheimer.

Selenium đóng vai trò cốt lõi trong việc tái tạo glutathione khi chất này cạn kiệt vì quá trình loại bỏ các gốc tự do. Thế nên, không ngạc nhiên khi người ta nhận thấy có sự liên quan giữa việc giảm selenium và sụt giảm chức năng nhận thức[6].

CAROL (59 TUỔI) đã chung sống với chứng sa sút khả năng ghi nhớ và tập trung bốn năm nay kể từ lúc bà được chẩn đoán tại một trung tâm y khoa lớn. Gia đình bà có tiền sử mắc sa sút trí tuệ, bà cũng mang một gen ApoE4 và một gen ApoE3, làm tăng nguy cơ mắc bệnh Alzheimer. Kết quả khám tâm - thần kinh hai năm trước gợi ý bà mắc chứng suy giảm nhận thức nhẹ dạng quên, một tiền đề của bệnh Alzheimer. Chức năng nhận thức của bà tiếp tục sụt giảm và kết quả chụp MRI thể hiện hình ảnh teo não đáng kể ở vùng hồi hải mã. Vùng não này teo đến mức nhỏ hơn 99% kích thước hồi hải mã của những người cùng độ tuổi. Một dấu hiệu báo động ở những người có triệu chứng bệnh Alzheimer.

Việc thăm khám cho thấy sự hiện diện độc tố nấm mốc trong nước tiêu, trong đó có một chất tăng cao gấp 20 lần mức giới hạn trên của ngưỡng bình thường. Vì độc tố nấm mốc thường nhạy với glutathione, bà được điều trị bằng glutathione đường tĩnh mạch (TM) kèm phác đồ ReCODE tiêu chuẩn. Sau mỗi đợt dùng glutathione TM, chức năng nhận thức của bà có cải thiện suốt ngày hôm đó rồi lại tệ đi khi bà thức dậy sáng hôm sau. Tuy nhiên, sau vài tháng, chồng bà và bác sĩ đang điều trị cho bà đều nhận thấy sự tiền bộ nhận thức rõ rệt và ôn định của bà. Điểm số MoCA (Montreal Cognitive Assessment) của bà tăng từ 14 (điểm trung bình của người mắc Alzheimer toàn phát là 16,2) lên 21 (dù chưa thuộc khoảng bình thường là 26-30 nhưng vẫn cho thấy quá trình cải thiện đáng kể và tốt hơn mức trung bình của một bệnh nhân Alzheimer).

MỤC TIÊU: selenium huyết thanh = 110-150 ng/ml; glutathione (GSH) = 5,0-5,5 micromol.

Các kim loại nặng và Người Thợ Làm Mũ Điên

Các kim loại nặng như thủy ngân là chất độc hại cho hệ thần kinh. Phần lớn chúng ta không nhận biết mình đã từng bị phơi nhiễm chúng. Bạn còn nhớ nhân vật Mad Hatter (người thợ mũ điên) trong phim Alice in Wonderland (Alice ở xứ sở thần tiên) chứ? Tính cách của hắn có nền tảng mang tính lịch sử.

Từ thế kỷ 18 đến mãi thế kỷ 20, những người thợ làm mũ dùng một dạng thủy ngân để làm sạch bộ lông thỏ và lông các loài thú nhỏ khác. Trong quá trình làm ra tấm nỉ, thủy ngân sẽ bay hơi vào không khí. Tình trạng "điên loạn" – nghĩa là mất trí nhớ, trầm cảm, mất ngủ, run rẩy, kích thích và chứng cực kỳ sợ hãi xã hội – thật ra là do ngộ độc thủy ngân.

Mặc dù, ngày nay ít người trong chúng ta là thợ làm mũ, chứ đừng nói đến việc làm mũ có chất thủy ngân, nhưng chúng ta vẫn bị phơi nhiễm thứ kim loại nặng này và những hợp chất của nó khi ăn phải cá có nhiễm độc thủy ngân (Cá càng lớn và sống càng lâu, chúng thường tích lũy càng nhiều thủy ngân. Vì vậy, cá ngừ, cá kiếm, cá orange roughy(*) và cá mập có nguy cơ lớn nhất. Trong khi đó, những loài cá thuộc nhóm 3THM – cá thu, cá trống, cá trích, cá hồi và cá mòi – an toàn hơn).

(*) *Một loài cá nhám màu da cam sống ở tầng biển sâu*

Loại thủy ngân trên cá là thủy ngân hữu cơ, thường ở dạng methyl thủy ngân (nhóm methyl gồm 1 nguyên tử carbon và 3 hydro), sự kết hợp này xảy ra khi các loài vi sinh vật phản ứng với thủy ngân. Một nguồn thủy ngân khác là amalgams, một loại vật liệu trám răng mà rất nhiều người chúng ta từng được dùng trước đây. Đây là dạng thủy ngân vô cơ. Ta có thể phân biệt dạng methyl thủy ngân và thủy ngân vô cơ khi xét nghiệm máu và nước tiểu. Vì thế, bạn sẽ biết thủy ngân trong cơ thể mình có nguồn gốc chủ yếu từ vật liệu trám răng hay từ việc ăn cá.

Thủy ngân có thể kích hoạt quá trình sinh bệnh điển hình của Alzheimer – sự tạo thành các mảng amyloid-beta và đám rối thần kinh. Chưa dừng lại ở đó, methyl thủy ngân còn phá hủy một phần chất glutathione vốn có vai trò dọn dẹp các gốc tự do.

Arsenic, chì và cadmium cũng có thể tác động đến chức năng não bộ. Mặc dù arsenic (thạch tín) đã có quá khứ tai tiếng khi được

mệnh danh là chất độc ưa thích của quý bà nhỏ nhắn, nguồn phơi nhiễm thường gặp là qua nước ngầm, đặc biệt là ở miền Tây nước Mỹ, Đài Loan và vài khu vực tại Trung Quốc.

Gà cũng chứa chất arsenic, nhưng gà nuôi hữu cơ có ít hơn rất nhiều. Việc phơi nhiễm arsenic nồng độ cao kéo dài có liên hệ đến việc suy giảm chức năng thần kinh cao cấp (bao gồm giải quyết vấn đề, lên kế hoạch, khả năng tổ chức và các dạng tư duy trật tự cao khác), giảm sự sắc bén tinh thần, thoái hóa các kỹ năng ngôn ngữ lời nói cũng như chứng trầm cảm[7] – đây chính xác là những thiếu hụt xảy ra trong bệnh Alzheimer tuýp 3 (nhiễm độc).

Arsenic còn ảnh hưởng đến trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận, vốn cũng thường liên quan đến tuýp 3. Một lưu ý khi xét nghiệm nồng độ arsenic, đó là bạn nên tránh ăn hải sản ít nhất ba ngày trước khi xét nghiệm nồng độ arsenic máu, bởi vì hải sản thường chứa những hợp chất arsenic hữu cơ không độc, điều này sẽ dẫn đến kết quả dương tính giả(*).

(*) *Dương tính giả là khái niệm để chỉ kết quả xét nghiệm dương tính (hàm ý "có bệnh") ở một người thực sự không bị bệnh.*

Nhiều thập kỷ nay, các nhà khoa học đã biết chì có khả năng làm suy giảm chức năng nhận thức, dẫn tới chỉ số IQ thấp ở những đứa trẻ bị phơi nhiễm chì. Các nghiên cứu trên loài gặm nhấm cũng chứng tỏ việc tiếp xúc chì – thường qua dung dịch sơn nhà thế hệ cũ và bụi ở thành phố – cũng làm tăng khả năng tạo amyloid khi cơ thể già đi[8]. Ở người, các bằng chứng về dịch tễ học và độc chất học đã chỉ ra rằng, chì làm tăng nguy cơ suy giảm chức năng nhận thức do tuổi già[9].

Cadmium thường được biết đến với tư cách là chất gây ung thư, hơn là tác nhân gây sa sút trí tuệ. Nghiên cứu trên loài gặm nhấm đã gợi ý rằng kim loại này còn phản ứng với chì và arsenic, thúc đẩy những thay đổi trong não theo hướng bệnh Alzheimer[10]. Bạn có thể tiếp xúc với cadmium do hút thuốc hoặc làm việc trong các nhà máy hóa chất. Cadmium cũng được dùng trong màu vẽ, đặc biệt là các tông màu đỏ và vàng sặc sỡ – Monet đã dùng thuốc vẽ màu vàng chứa cadmium trong các bức tranh vẽ khu vườn của ông. May mắn là các loại màu vẽ hiện nay đều được xử lý hóa học để hàm lượng cadmium thấp hơn ngưỡng độc rất nhiều.

Có nhiều cách để kiểm tra nồng độ thủy ngân trong cơ thể, nhưng đa số các xét nghiệm thường tương đối kém nhạy. Xét nghiệm thủy ngân được thực hiện qua việc đo nồng độ trong máu, nhưng

vì chúng cũng tích lũy ở xương, não và các mô khác, nồng độ trong máu không phải là chỉ dấu có độ nhạy cao. Bạn có thể bị nhiễm độc thủy ngân dù nồng độ kim loại này trong máu không cao.

Xét nghiệm nước tiểu là một chỉ dấu nhạy hơn. Quy chuẩn thông thường là lấy mẫu nước tiểu, với lượng nước tiểu trong vòng 6 tiếng, sau đó thêm vào một hợp chất chelate – loại hóa chất có thể gắn kết chặt chẽ với thủy ngân và lôi kéo kim loại này ra khỏi mô.

Có một loại xét nghiệm rất nhạy có tên Mercury Tri-Test, phát triển bởi Quicksilver Scientific, có thể đo lượng thủy ngân trong tóc, nước tiểu và máu mà không cần dùng hợp chất chelate. Nó không chỉ cho bạn biết liệu nồng độ thủy ngân trong cơ thể có ở ngưỡng gây độc hay không, mà còn chỉ ra nguồn gốc thủy ngân là hữu cơ (từ cá) hay vô cơ (từ vật liệu nha khoa amalgams). Quicksilver còn cung cấp các loại xét nghiệm máu rất nhạy cho các kim loại khác, bao gồm calcium, chromium, đồng, lithium, magnesium, molybdenum, selenium, kẽm, nhôm, antimony, arsenic, barium, cadmium, cobalt, chì, thủy ngân, bạc, strontium và titanium.

Nói về các kim loại, liệu nhôm có thể gây bệnh Alzheimer không? Không ai biết cả. Tuyên bố về việc nhôm gây bệnh Alzheimer từng được đưa ra nhiều năm trước, nhưng các nghiên cứu tiếp nối sau đó không ủng hộ điều này. Mặt khác, các nghiên cứu cũng chưa hẳn là bác bỏ hoàn toàn quan điểm trên.

MỤC TIÊU: thủy ngân, chì, arsenic và cadmium đều < mức bách phân vị 50 (tiêu chuẩn đưa ra bởi Quicksilver); hoặc nồng độ trong máu của các kim loại dựa theo tiêu chuẩn xét nghiệm như sau: thủy ngân < 5mcg/L; chì < 2mcg/dL; arsenic < 7 mcg/L; cadmium < 2,5 mcg/L.

Kiểm soát giấc ngủ: Giấc ngủ và Chứng ngưng thở khi ngủ

Chứng ngưng thở khi ngủ rất phổ biến, đa số không được chẩn đoán và góp phần vào sự suy giảm nhận thức. Theo thần thoại Hy Lạp, vị thần giấc ngủ Hypnos là con trai của Nyx (thần Bóng đêm) và Erebus (thần Bóng tối), cũng là cha của các vị thần giấc mơ. Giấc ngủ là một trong những vũ khí lợi hại nhất của lực lượng chống lại Alzheimer. Nhưng trong xã hội siêu cạnh tranh của chúng ta ngày nay, việc thức khuya làm việc dường như trở thành một tấm huy chương danh dự cho những người có khả năng thích nghi với việc chỉ ngủ vài tiếng mỗi đêm.

Giấc ngủ ảnh hưởng đến nhận thức qua nhiều cơ chế chính:

1. Giấc ngủ thay đổi cấu trúc giải phẫu tế bào não, giúp kích hoạt quá trình thanh lọc. Khoảng không gian giữa các tế bào não, gọi là khoảng ngoại bào, tăng lên trong khi ta ngủ, cho phép các ion calcium và magnesium đi qua. Giống như hình ảnh những ngọn sóng trườn lên bãi cát, điều này được cho là giúp gột rửa các chất cặn bã của tế bào, bao gồm cả amyloid.

2. Giấc ngủ cũng liên quan đến sự giảm tạo thành amyloid.

3. Chúng ta không ăn uống khi ta ngủ. Việc nhịn đói này làm tăng độ nhạy cảm insulin.

4. Trong khi ngủ, các tế bào não hoạt hóa chế độ tự tiêu, một quá trình "tự ăn chính mình" nhằm tái chế các thành phần tế bào như những ty thể hư hỏng hoặc các protein bị gấp sai, giúp các tế bào thêm khỏe mạnh. Nếu không có quá trình tự tiêu, các tế bào sẽ tích lũy bào quan đã hư hỏng – việc này cũng giống như lắp một cục pin đã chai để chạy tất cả các thiết bị của bạn. Các tế bào cần những nguồn năng lượng tươi mới và tốt lành, vì thế bạn cần ngủ.

5. Giấc ngủ cũng là thời gian để cơ thể chữa lành. Các hormone tăng trưởng tăng lên khi ta ngủ, giúp sửa chữa tế bào, song song đó các tế bào hỗ trợ cho não bộ cũng được sản sinh, cùng nhiều quá trình sửa chữa khác diễn ra trong giấc ngủ.

Việc thiếu ngủ có thể làm suy giảm nhận thức. Hơn nữa, nó cũng tăng nguy cơ béo phì, đái tháo đường và các bệnh tim mạch – toàn là những yếu tố nguy cơ dẫn đến bệnh Alzheimer. Thiếu ngủ làm ta thèm đồ ngọt, các loại chất béo không lành mạnh và những thực phẩm không tốt khác, điều này càng đẩy hệ thống chuyển hóa đến chiều hướng mắc bệnh Alzheimer.

Ngay cả khi bạn cố gắng ngủ từ 7 đến 8 tiếng mỗi đêm, nếu bạn mắc chứng ngưng thở khi ngủ (nghĩa là bạn có những cơn ngưng thở ngắn xảy ra định kỳ trong khi ngủ, làm cho cơ thể ở trạng thái nửa ngủ nửa thức), bạn cũng không đảm bảo được chất lượng giấc ngủ đủ để các tế bào cơ thể phục hồi. Vì thế, cơn ngưng thở khi ngủ là yếu tố góp phần đáng kể vào sự sa sút nhận thức.

Có hơn 75% các bệnh nhân gặp tình trạng cơn ngưng thở khi ngủ không được phát hiện, một phần bởi vì quá trình chẩn đoán đòi hỏi bệnh nhân phải ở lại bệnh viện một đêm với chi phí trung bình khoảng 3.000 đô la (ở Mỹ). May thay, ngày nay bệnh nhân ở Mỹ có thể được chẩn đoán bệnh lý này bằng một phương pháp

thực hiện tại nhà với chi phí vài trăm đô la, ngoài ra còn có những dụng cụ đeo tay có thể phát hiện các cơn ngưng thở khi ngủ.

Nhóm đối tượng có nguy cơ mắc chứng này cao nhất là người ngủ ngáy, nam giới tuổi trung niên trở lên, những người thừa cân, người có chiều cao thấp, người có cổ to và người hay mệt mỏi cả ngày dai dẳng. Bất kỳ ai có triệu chứng suy giảm nhận thức đều cần được tầm soát cơn ngưng thở khi ngủ, bởi vì chứng bệnh này (cũng như các rối loạn giấc ngủ khác) là một yếu tố hoàn toàn có thể khắc phục được.

Việc thăm khám sẽ giúp tính toán chỉ số AHI (apnea-hypopnea index), thể hiện số cơn ngưng thở hoặc "gần như" ngưng thở mỗi giờ. Một số người có thể có chỉ số AHI 100. Thực tế, mức chỉ số bình thường là dưới 5 và mục tiêu điều trị là đưa chỉ số này về 0.

Ngoài ra, nếu bạn không mắc chứng ngưng thở khi ngủ nhưng vẫn thường xuyên cảm thấy buồn ngủ vào ban ngày, hãy đến gặp bác sĩ để tham vấn về hội chứng cản trở đường hô hấp trên (UARS – upper airway resistance syndrome) vì tình trạng này có thể biểu hiện tương tự như cơn ngưng thở khi ngủ, nhưng không thể phát hiện bằng các phương pháp kể trên. Bác sĩ điều trị có thể viết giấy đề nghị cho bạn làm một xét nghiệm khác để chẩn đoán UARS, ví dụ như phương pháp "kiểm tra giấc ngủ có theo dõi áp lực thực quản" hoặc "xét nghiệm độ bão hòa oxy động mạch có độ nhạy cao".

MỤC TIÊU: chỉ số AHI (apnea-hypopnea index) nhỏ hơn 5 cơn ngưng thở mỗi giờ (lý tưởng là 0).

Cholesterol và các loại chất béo khác

Mỗi người chúng ta đều lo ngại việc bị tăng cholesterol máu.

Việc kiểm tra nồng độ cholesterol máu bắt đầu phổ biến vào thập niên 50 và 60, cùng với những cơn sốt khác như điệu nhảy Twist, vòng lắc hông, xe hơi gắn đuôi cá và quần ống loe. Bằng một cách nào đó, giữa lúc các mốt nhất thời kia đang thịnh hành trong công chúng, hiểu biết đột phá về cholesterol đã làm nên sinh khí cho Dick Clark(*).

(*) *Dick Clark là người chủ trì chương trình ca nhạc nổi tiếng thời bấy giờ American Bandstand, người vẫn duy trì được vẻ trẻ trung lúc lớn tuổi và vị thế được gọi là Thiếu niên già nhất nước Mỹ.*

Cho đến giờ, chúng ta vẫn quan tâm đến mức cholesterol của

mình! Nhưng nút thắt thực tế là đây: có vẻ bài tập lắc vòng hông mang lại nhiều lợi ích hơn là xét nghiệm cholesterol (sau cùng, đây là một cách tập thể dục tuyệt vời). Lý do là vì có nhiều người bị "tăng cholesterol" mà không mắc bệnh lý mạch máu nào, trong khi nhiều người có "mức cholesterol bình thường" lại mắc những chứng bệnh mạch máu nghiêm trọng.

Bản thân bệnh mạch máu là một yếu tố góp phần vào sự sụt giảm nhận thức, vì nó làm tăng nguy cơ mắc Alzheimer và có thể dẫn đến chứng sa sút trí tuệ mạch máu, một tình trạng thường liên quan đến người từng bị nhiều cơn đột quỵ nhẹ.

Thật đáng ngạc nhiên, con số cholesterol thấp lại có liên quan đến sa sút nhận thức nhiều hơn là một con số cao. Khi cholesterol toàn phần giảm thấp hơn 150, bạn có nhiều khả năng bị teo não hơn.

Cholesterol là một thành phần thiết yếu của các màng tế bào, bao gồm tế bào não. Dạng chất mà ta không mong muốn là những phân tử cholesterol bị hư hại và các thành phần lipid của nó – đây mới chính là thủ phạm. Vì vậy, việc xét nghiệm cholesterol toàn phần để đánh giá nguy cơ tim mạch cũng giống như việc đếm số nhân khẩu trong mỗi hộ gia đình để ước tính có bao nhiêu tên tội phạm: dĩ nhiên một vài hộ sẽ có nhiều người nhưng không có tội phạm, trong khi những hộ khác chỉ có ít người nhưng phần lớn là tội phạm.

Chúng ta muốn đếm trực tiếp số tên tội phạm chứ không phải ước đoán từ tổng số nhân khẩu: hãy xét nghiệm chỉ số LDL oxy hóa, LDL trọng lượng thấp hoặc số phần tử LDL, cùng với chỉ số thể hiện mức độ viêm (ví dụ như LDL oxy hóa và hs-CRP đã được nhắc đến ở phần trước).

MỤC TIÊU: LDL-p (phần tử LDL) = 700-1.000; hoặc sdLDL (LDL trọng lượng thấp) < 20 mg/dL hoặc < 20% LDL toàn phần; hoặc LDL oxy-hóa < 60 U/L; cholesterol toàn phần > 150 (đúng vậy, cao hơn 150, chứ không phải thấp hơn).

Vitamin E

Vitamin E là yếu tố bảo vệ quan trọng cho các màng tế bào. Nó cũng là chất chống oxy hóa có tác dụng chống lại bệnh Alzheimer. Tên gọi "vitamin E" mà chúng ta dùng thực ra là một nhóm các hợp chất với những cái tên như tocopherol và tocotrienol, chúng tương tác với thành phần a-xít béo của màng tế bào, bảo vệ màng

không bị phá hủy bởi các gốc tự do. Đây là một trong số rất ít các phân tử đã được chứng minh trong một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng về vai trò đơn trị liệu, làm giảm sự sa sút nhận thức trong bệnh Alzheimer, dù hiệu quả khá khiêm tốn[11].

Có nhiều loại hợp chất tocopherol và tocotrienol trong vitamin E. Bạn có thể biết được tình trạng vitamin E của cơ thể bằng xét nghiệm alpha-tocopherol.

MỤC TIÊU: vitamin E (dưới dạng alpha-tocopherol) = 12-20 mcg/ml.

Vitamin B_1 (Thiamine)

Thiamine – vitamin B1 – có vai trò thiết yếu cho sự tạo thành trí nhớ. Sự thiếu hụt thiamine có liên quan đến việc lạm dụng rượu và suy giảm trí nhớ do thiếu dinh dưỡng, gọi là hội chứng Wernicke- Korsakoff. Nồng độ thiamine có thể sụt giảm nếu bạn dùng thực phẩm có chứa các men ly giải thiamine như trà, cà phê, chất cồn và cá sống (dù nguyên nhân này ít gặp ở người thiếu vitamin B1 mức độ nặng).

Người ta chưa biết rõ liệu thiamine có vai trò trong sự suy giảm nhận thức liên quan bệnh Alzheimer hay liên quan tuổi già hay không. Dù vậy, điều quan trọng là ta cần biết mức thiamine của cơ thể có đủ để duy trì khả năng nhận thức lành mạnh không. Xét nghiệm tốt nhất cho mục đích này là đo lượng thiamine pyrophosphate (TPP) trong hồng cầu.

MỤC TIÊU: thiamine huyết thanh = 20-30 nmol/L; hoặc thiamine pyrophosphate (TPP) hồng cầu = 100-150 ng/ml đối với hồng cầu trong túi máu.

Tính thấm Dạ dày - Ruột (Bệnh rò ruột)

Chỉ từ vài năm trở lại đây, rò ruột mới được xem là một vấn đề y khoa. Thực tế là nó hiện diện rất phổ biến, góp phần gây ra phản ứng viêm và các bệnh lý khác. Đa số chúng ta đều quan tâm đến từng chi tiết để đảm bảo ngôi nhà của mình được an toàn và kín kẽ, ngăn ngừa bọn trộm cắp và súc vật vào nhà (Bạn đã từng bước vào nhà và thấy một con sóc đang ăn thức ăn cho mèo, hay một con rắn cuộn mình dưới sàn nhà chưa?), chống thấm nước và bất cứ sự xâm nhập không mong muốn nào khác. Việc duy trì những hàng rào chặt chẽ trong cơ thể cũng cần thiết y như vậy, bắt đầu từ đường ruột.

Theo lý thuyết, các tế bào lót mặt trong ống tiêu hóa tạo ra các liên kết chặt (là một loại phức hợp protein có chứa phân tử occludin hoạt động như một mối hàn giữa các tế bào). Những liên kết chặt này giữ cho thức ăn nằm trong lòng ruột. Các phân tử tạo ra bởi quá trình tiêu hóa, ví dụ như sự phân hủy protein tạo ra các amino acid, sẽ được vận chuyển vào bên trong các tế bào lót đường ruột và từ đó đi vào máu. Dòng máu đem các chất dinh dưỡng này đến tế bào khắp cơ thể.

Tuy nhiên, bạn hãy tưởng tượng việc ống tiêu hóa bị rò rỉ. Tình trạng có thể xảy ra do cơ địa nhạy cảm gluten, do các hóa chất có tính phá hủy (như trong thuốc trừ sâu), do các loại nước ngọt hoặc chất cồn, đường, thực phẩm chế biến sẵn và các chất bảo quản; cũng như quá trình viêm, stress kéo dài, nấm men và các loại thuốc như aspirin hoặc acetaminophen. Khi đó, không chỉ các amino acid, những loại đường đơn như glucose hoặc fructose và các vitamin có thể đi vào máu, những phân tử lớn cũng vậy.

Hệ miễn dịch nhận diện các phân tử lớn là chất ngoại lai, kích thích phản ứng viêm xảy ra. Vì quá trình viêm là yếu tố cốt lõi dẫn đến bệnh Alzheimer – đặc biệt là tuýp 1 – điều quan trọng là cần cách ly các mảnh protein lớn này không bị rò rỉ khỏi đường ruột vào máu.

Có một lý do nữa để duy trì các liên kết chặt: cấu trúc dạng lỗ của thành ruột cho phép những kẻ xâm nhập như vi khuẩn, vi nấm cùng những phần tử của chúng đi vào máu. Tương tự như trên, hệ miễn dịch của bạn sẽ chiến đấu với chúng. Đôi khi, việc này xảy ra theo hướng gây tổn hại cho chính cơ thể, bởi vì các mô lành trông giống kẻ xâm nhập "trong mắt" các tế bào miễn dịch.

Kết quả đưa đến trạng thái tự miễn dịch – nghĩa là cơ thể xảy ra phản ứng viêm nhẹ nhưng dai dẳng. Trong trường hợp xấu nhất, sẽ xuất hiện các bệnh lý tự miễn dịch như đa xơ cứng, viêm khớp dạng thấp hoặc lupus ban đỏ. Quá trình viêm mãn tính cũng có thể góp phần gây bệnh Alzheimer.

VICKY (16 TUỔI) trước giờ vốn rất khỏe mạnh, cho đến khi em bắt đầu nổi sân ngứa ở da, đau khớp và sưng các đốt ngón tay tái phát nhiều lần, nặng hơn khi trời lạnh. Em tăng cân, có nhiều chu kỳ vô kinh lặp đi lặp lại và khó tập trung khi trò chuyện hoặc học tập. Em đã đến khám tại hai chuyên gia ngành thấp khớp học có tiếng trên thế giới và làm sinh thiết mẫu mô nơi nổi sân ngứa. Kết quả cho thấy tình trạng viêm mạch máu. Các xét nghiệm xác nhận em mắc lupus ban đỏ và bác sĩ nói em có nguy cơ cao bị lupus mức độ

nặng, mãn tính mà hiện tại chưa có cách điều trị.

Vicky đi khám thêm một bác sĩ theo trường phái tiếp cận và điều trị toàn diện (integrative medicine), người phát hiện ra em đồng thời mắc các chứng bệnh rò ruột, mẫn cảm nhiều loại thực phẩm bao gồm chất gluten và các sản phẩm từ sữa, giảm chức năng tuyến giáp, giảm estradiol và đề kháng insulin. Sau nhiều tháng điều trị bằng phác đồ kiêng các sản phẩm từ sữa, phục hồi sức khỏe đường ruột và cân bằng hormone, em trở lại cân nặng bình thường, nồng độ estradiol và chu kỳ kinh nguyệt ổn định, kể cả khả năng tập trung cũng cải thiện.

Các xét nghiệm theo dõi lupus sau đó cho kết quả âm tính. Tuy nhiên, mỗi lần Vicky thử ăn một lượng nhỏ thực phẩm có gluten, em lại bị đau khớp. Vicky vẫn duy trì được sức khỏe tốt mà không có dấu hiệu nào của bệnh lupus cho tới 9 năm kể từ triệu chứng đầu tiên.

Trường hợp một thiếu nữ bị bệnh rò ruột dẫn tới viêm mạch máu, viêm khớp và giảm chức năng hormone (do phản ứng tự miễn dịch xuất phát từ bệnh rò ruột) liên quan gì đến bệnh Alzheimer? Câu trả lời là mọi thứ đều liên quan. Một trong những yếu tố góp phần quan trọng nhất vào Alzheimer là hiện tượng viêm, và một trong những nguyên nhân phổ biến nhất gây đáp ứng viêm toàn cơ thể là bệnh rò ruột.

Vì vậy, điều thiết yếu là bạn cần biết về tính thấm đường ruột của mình. Có nhiều cách để tìm hiểu điều này. Một trong số đó là làm một xét nghiệm có tiêu thụ hai loại đường khác nhau, lactulose và mannitol: mannitol thấm được qua thành ruột một cách tự nhiên, trong khi lactulose thì không – trừ khi thành ruột bị rò rỉ. Sau khi vào máu, một hoặc cả hai loại đường này sẽ xuất hiện trong nước tiểu. Mannitol xuất hiện trong nước tiểu cho thấy đường ruột của bạn hấp thu tốt, nhưng nếu có cả lactulose nữa thì chứng tỏ ruột có rò rỉ.

Một cách khác là bạn có thể đánh giá phản ứng miễn dịch xảy ra trong hệ tiêu hóa khi có một phân tử lọt qua được thành ruột dù bình thường không thể lọt qua. Cơ thể sản xuất các kháng thể chống lại vi khuẩn đi vào máu từ thành ruột bị rò, các kháng thể này tấn công phân tử LPS (lipopolysaccharide) trên bề mặt vi khuẩn. Tương tự, khi xuất hiện các kháng thể chống lại protein trên hàng rào thành ruột – phân tử zonulin/occludin – bệnh rò ruột hình thành.

Các kháng thể này có thể được đo lường qua một xét nghiệm tên là Cyrex Array 2. Do sự mẫn cảm thức ăn có thể dẫn tới bệnh rò ruột, một biện pháp hữu ích là kiểm tra khả năng này qua xét nghiệm Cyrex Arrays 3 và 4 hay bằng cách loại bỏ thức ăn nghi ngờ ra khỏi chế độ ăn, rồi sau đó dùng lại từng loại thực phẩm một để tìm ra loại nào gây các triệu chứng như đau khớp, đầy hơi hoặc đau bụng.

MỤC TIÊU: xét nghiệm Cyrex Array 2 (hoặc các biện pháp khác kiểm tra tính thấm thành ruột) âm tính.

Tính thấm hàng rào máu não

Danh sách các vi khuẩn, virus, nấm và vi sinh vật có hại ngày càng dài ra đối với những bệnh nhân Alzheimer. Đợi đã, gì chứ? Không phải điều đó vốn gặp trong bệnh viêm màng não hay viêm não sao? Việc không đơn giản như vậy. Viêm màng não và viêm não là tình trạng khi vi khuẩn đang hoạt động gây phản ứng viêm, giống như một trận chiến nảy lửa. Sự có mặt một lượng ít các tác nhân bệnh được ví như chiến tranh lạnh – một quá trình bào mòn chậm chạp và mất đi chức năng tối ưu. Tình thế này giống như cảnh giằng co, không bên nào phát động tổng tấn công.

Với một căn bệnh được xem là không lây như Alzheimer, việc tìm ra các tác nhân gây bệnh trong não lôi kéo sự ngạc nhiên lẫn lo ngại. Một vi khuẩn tên*Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis)* được cho là hiện diện trong nhiều bộ não của người mắc Alzheimer khi người ta tìm thấy vài loại protein do vi khuẩn này tạo ra12. Chúng đến từ đâu?

Chính là từ khoang miệng! Các vi khuẩn khác cư trú ở miệng cũng được tìm thấy, bao gồm *Fusobacterium nucleatum và Prevotella intermedia.* Virus*Herpes simplex (HSV)* cũng vậy, loại vi khuẩn này có thể tồn tại nhiều năm trong các tế bào thần kinh của hạch sinh ba chi phối cho mặt và môi, cũng là loại sẽ xông ra tấn công khi có tình trạng stress hoặc da cháy nắng, gây ra những vết đỏ da không do viêm. Nó cũng có thể di cư theo dây thần kinh ban đầu vào trong não, gây ra đáp ứng viêm nhẹ và dai dẳng – kiểu như cuộc chiến tranh lạnh – có liên hệ đến bệnh Alzheimer.

Bạn còn nhớ bệnh giang mai không? Nhiều người trong chúng ta đã quên béng một nguyên nhân quan trọng gây sa sút trí tuệ trước cả khi bệnh trở nên dễ chẩn đoán bằng xét nghiệm và điều trị hiệu quả bằng penicillin. Giang mai do vi khuẩn *Treponema pallidum* gây ra, một loại vi khuẩn có tên gọi khác là "xoắn khuẩn"

bởi vì hình dạng xoắn đinh ốc của nó. Treponema có thể sống trong cơ thể hàng thập kỷ, cuối cùng tấn công lên não và gây sa sút trí tuệ nhiều năm sau khi xâm nhập cơ thể lần đầu.

Trong một vài khía cạnh, Alzheimer giống như bệnh giang mai thần kinh của thế kỷ 21. Tuy nhiên, trong khi bệnh giang mai chỉ do một vi sinh vật đơn độc gây ra, quá trình viêm trong bệnh Alzheimer có thể do nhiều vi sinh vật khác nhau gây ra, hoặc thậm chí là do quá trình viêm vô trùng – nghĩa là không do tác nhân gây bệnh, nhưng do yếu tố khác như chế độ dinh dưỡng kém.

Một loại xoắn khuẩn khác gây bệnh Lyme, *Borrelia burgdorgeri,* cũng được tìm thấy trong bộ não của các bệnh nhân Alzheimer. Vi khuẩn Borrelia tồn tại ở một loài ve ký sinh trên con nai (Ixodes) – vốn phổ biến tại bờ Đông và bờ Tây nước Mỹ, châu Âu, khu vực châu Á ở vĩ độ trung bình và Bắc Phi. Vi khuẩn có thể xâm nhập vào máu khi loài ve này cắn bạn và tiêm vào da nước bọt chứa các xoắn khuẩn này. Hơn một nửa bệnh nhân bị bệnh Lyme cũng bị nhiễm các loài vi sinh vật khác có trên ve, bao gồm Ehrlichia (gây nhiễm cho các bạch cầu), Babesia (họ hàng của ký sinh trùng sốt rét, vốn gây nhiễm cho các hồng cầu) và Bartonella (gây nhiễm trùng các mạch máu). Bộ não của bệnh nhân Alzheimer còn hiện diện các vi nấm.

Như bạn thấy, bộ não bị bệnh Alzheimer cứ như một sở thú đúng nghĩa của các vi sinh vật. Không có một tác nhân đơn độc nào là nguyên nhân gây bệnh như: vi khuẩn Borelia là nguyên nhân gây bệnh Lyme, hay Treponema là tác nhân gây bệnh giang mai. Thay vào đó, vai trò của Alzheimer về cơ bản là đáp ứng có tính bảo vệ trước nhiều tác nhân nhiễm trùng, viêm và gây độc.

Làm cách nào các vi sinh vật này xâm nhập vào bộ não? Thường thì bộ não được bảo vệ bởi hàng rào máu não, nhưng hàng rào này có thể đổ vỡ. Giống như quá trình xảy ra trong bệnh rò ruột, bạn có thể bị rò rỉ hàng rào máu não. Các vi sinh vật có thể vào não từ đường mũi (chắc hẳn những người hít thuốc phiện thấu hiểu điều này nhất), đường ruột (dây thần kinh lang thang đi từ ruột đến thân não) và thậm chí qua mắt. Những tác nhân gây sa sút trí tuệ có thể đi đến não bằng tất cả con đường này.

Trong bệnh Alzheimer, có bằng chứng cho thấy các bất thường tại hàng rào máu não vào giai đoạn rất sớm của bệnh. Hơn nữa, nhiều nghiên cứu đã cho thấy đường vào từ lỗ mũi và các xoang cũng là một yếu tố tiên quyết trong bệnh Alzheimer tuýp 3.

Với tất cả những lý do trên, việc biết được tình trạng hàng rào máu não của người bệnh rất có ích. Xét nghiệm Cyrex Array 20 (giúp đánh giá đáp ứng cơ thể với các protein từ hàng rào máu não bị rò rỉ) có thể cung cấp thông tin này.

MỤC TIÊU: xét nghiệm Cyrex Array 20 âm tính.

Sự mẫn cảm với gluten và các chất khác

Mối liên hệ giữa não - ruột có vai trò thiết yếu đối với sự nhận thức. Dù chỉ 5% dân số mắc bệnh lý ruột non nhạy cảm với gluten (bệnh celiac) – một tình trạng liên quan đến sự bất dung nạp gluten mức độ nặng, nhưng đa số chúng ta có thể bị tổn thương đường ruột do gluten, đặc biệt là tại các liên kết chặt giữa các tế bào.

Chủ đề này được đề cập chi tiết trong cuốn sách bán chạy tên là *Grain Brain* (Tạm dịch: Não bộ và Ngũ cốc) viết bởi một người bạn và cũng là đồng nghiệp của tôi, bác sĩ David Perlmutter. Vì sự mẫn cảm với gluten có thể gây bệnh rò ruột và điều này (như mô tả ở trên) kích thích đáp ứng viêm mãn tính dẫn đến bệnh Alzheimer, việc đánh giá tình trạng mẫn cảm gluten rất quan trọng.

Có một phương pháp là đánh giá những kháng thể huyết thanh phản ứng với men transglutaminase trong mô. Cách khác là làm xét nghiệm Cyrex Array 3, giúp đánh giá các kháng thể phản ứng với nhiều vị trí khác nhau của hai phân tử tạo nên gluten. Sự mẫn cảm với lúa mạch đen, đại mạch, hạt vừng, yến mạch hoặc gạo – những chất có khả năng gây bệnh rò ruột – có thể được kiểm tra bằng xét nghiệm Cyrex Array 4.

SLIM (74 TUỔI) bắt đầu bị mất trí nhớ vào năm 67 tuổi. Ông được thăm khám tại hai trung tâm y khoa hàng đầu quốc gia. Bác sĩ thông báo rằng nhiều khả năng ông đã bị bệnh Alzheimer. Mặc dù việc thăm khám khi đó không bao gồm xét nghiệm di truyền, đánh giá quá trình viêm, hình ảnh chụp phim của amyloid, chụp PET hay phương pháp đo thể tích não bằng MRI, ông bắt đầu nhận được thư mời tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng thuốc điều trị Alzheimer.

Sau khi trí nhớ và nhận thức của ông sa sút hơn, Slim được đánh giá sâu hơn. Hình ảnh MRI thể hiện sự teo não diện rộng, với thể tích hồi hải mã chỉ ở mức bách phân vị thứ 5 ở độ tuổi của ông. Xét nghiệm Cyrex Array 2 cho thấy ông bị bệnh rò ruột. Xét nghiệm Array 20 cũng dương tính, thê hiện sự rò rỉ hàng rào máu

não. Kết quả Array 5 chứng tỏ sự hiện diện của các tự kháng thể: hệ miễn dịch của bệnh nhân đang phản ứng chống lại protein của chính cơ thể, bao gồm các protein của bộ não như protein ái kiềm trong phân tử myelin và menglutamic acid decarboxylase.

Sau khi ông điều trị bằng phác đồ ReCODE một năm, kèm với việc kiêng thực phẩm chứa gluten, các xét nghiệm cho thấy tình trạng rò ruột hay rò hàng rào máu não không còn, chức năng nhận thức của ông không tiếp tục sa sút thêm.

MỤC TIÊU: kháng thể chống lại men transgiutaminase âm tính hoặc Cyrex Array 3 và Cyrex Array 4 âm tính.

Các "tự kháng thể"

Nếu hệ miễn dịch của bạn đang phát động tấn công lên bộ não, như trong trường hợp của Slim, quan trọng là bạn cần nhận biết được điều đó, bởi vì các tự kháng thể - đặc biệt là những loại tấn công lên protein trong não - là những yếu tố góp phần quan trọng vào sự sụt giảm nhận thức. Xét nghiệm Cyrex Array 5 giúp đánh giá một nhóm các tự kháng thể.

MINDY bắt đầu bị bệnh trầm cảm sau khi trải qua phẫu thuật cắt tử cung vào năm 50 tuổi, dù đã điều trị với liệu pháp hormone thay thế. Bốn năm sau, bà bắt đầu thấy khó khăn khi chọn lựa từ ngữ, lái xe, tuân thủ chế độ ăn và những hướng dẫn khác. Bà thấy mình giảm minh mẫn. Sau khi con trai bà dọn khỏi nhà, chứng trầm cảm ngày càng nặng hơn.

Chồng của Mindy nói rằng tâm trạng và nhận thức của bà đều cải thiện đáng kể sau khi bà dành nhiều ngày nghỉ ngơi, nhưng tệ đi nhiều khi bà mất ngủ, bị nhiễm siêu vi hoặc có các tác nhân gây stress khác.

Điểm số MoCA (Montreal Cognitive Assessment) của bà là 19 (khoảng bình thường là 26-30), thể hiện sự sa sút đáng kể, tương ứng như trong bệnh Alzheimer. Kết quả thăm khám tâm - thần kinh cho thấy bà không thê nhớ về tiền căn gia đình mình (điều mà theo họ hàng của bà là không thuộc triệu chứng của sa sút trí tuệ), ngập ngừng khi nói, ngôn từ bà dùng thể hiện ngữ nghĩa nghèo nàn, nói nhiều chỉ tiết không thật (bịa ra câu trả lời để che giấu rằng mình quên) khi được kiểm tra về trí nhớ và không thể ngửi mùi.

Tất cả các triệu chứng chỉ ra sự thiếu hụt chức năng thùy trán - thái dương và thùy đỉnh của não bộ. Kết quả MRI được cho là bình

thường nhưng không thê hiện con số đo lường thê tích não. Hình chụp PET có bất thường, cho thấy sự giảm tiêu thụ glucose ở vùng não thùy trán và thùy đỉnh - thái dương, một đặc trưng trong bệnh Alzheimer.

Các xét nghiệm thể hiện sự hiện diện các tự kháng thể chống lại protein tuyến giáp (thyroglobulin) gấp 2.000 lần so với mức bình thường. Bà cũng tăng bổ thể C4a và TGF-B1, là đặc trưng cho sự hoạt hóa hệ miễn dịch bẩm sinh và điển hình trong bệnh Alzheimer tuýp 3. Kiểu gen ApoE của bà là 3/3.

Mindy được điều trị tình trạng CIRS (chronic inflammatory fesponse syndrome — hội chứng đáp ứng viêm mãn tính, vốn có thể bị kích hoạt bởi độc tố nấm mốc, bệnh Lyme hoặc các tác nhân gây bệnh khác) bằng cholestyramine (chất này gắn với các độc tố tại ruột) và VIP (vasoactive intestinal peptide — peptide vận mạch ở ruột, một chất hỗ trợ cho các tế bào thần kinh) đường xịt mũi, kèm theo phác đồ ReCODE. Sau nhiều tháng, bà đã cải thiện triệu chứng rõ rệt: bà có thể đọc và nhớ từng thứ một, làm theo được các chỉ dẫn, có thê định hướng không gian và nhìn chung là sinh hoạt tốt hơn trước nhiều.

MỤC TIÊU: xét nghiệm Cyrex Array 5 âm tính.

Các độc chất, bệnh Alzheimer tuýp 3 và CIRS

Ngạc nhiên thay, các độc chất hóa ra là một nguyên nhân quan trọng của bệnh Alzheimer. Khóa học về độc chất mà tôi từng học ở trường y không trang bị đủ để tôi hiểu được một đại dương độc chất mà chúng ta tiếp xúc mỗi ngày. Chúng ta hít vào độc chất, ăn phải độc chất, hấp thu độc chất qua da, chúng ta cũng sản sinh các độc chất nội sinh, ví dụ như các sản phẩm phụ của phản ứng sinh hóa. Chúng ta phơi nhiễm với các trường điện từ và phóng xạ độc hại. Trong đa số trường hợp, giác quan của ta không cảm nhận được những chất độc này, nên ta thậm chí còn không có cơ hội để tránh chúng. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy nhiều loại trong đó là những "tác nhân gây sa sút trí tuệ" như tôi từng đề cập ở trên.

Nhiều năm trước, khi các cộng sự cùng tôi lần đầu khám phá ra mối cân bằng giữa quá trình tín hiệu tế bào liên quan sự tạo và duy trì synapse với quá trình tái tổ chức và tái cấu trúc synapse, chúng tôi thiết lập môi trường thử nghiệm về ảnh hưởng của bất kỳ hóa chất nào lên sự cân bằng thiết yếu này.

Nói cách khác, chúng tôi tầm soát tất cả tác nhân gây sa sút trí tuệ và cả những đối trọng của chúng – những hợp chất giúp tăng cường sự tạo mới và duy trì synapse. Chúng tôi lược qua từng loại thuốc đã được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận cũng như các hóa chất có tiềm năng trở thành thuốc điều trị, xem xét để tìm ra những ứng viên đáng giá giúp dịch chuyển cán cân thăng bằng ở trên theo hướng tích cực (hướng thiên về tạo mới và duy trì synapse) và cả những chất có tiềm năng gây sa sút, tức dịch chuyển cán cân theo hướng tiêu cực.

Thật ngạc nhiên, nhiều loại thuốc statin, nhóm thuốc giảm cholesterol máu được bác sĩ kê toa rộng rãi, có vẻ đã làm cán cân này lệch về phía có hại: chúng làm APP bị phân cắt theo hướng tạo ra "bộ tứ phá hủy" kích thích quá trình chết tế bào13. Thú vị là loại statin gây ra hiệu ứng này mạnh nhất – cerivastatin (trước đây có tên thương mại là Baycol tại Mỹ) – đã bị thu hồi khỏi thị trường vào năm 2001, sau khi liên quan tới hơn 50 ca tử vong trên toàn thế giới và các tác dụng phụ như sự chết tế bào cơ bắp.

Một nhóm các tác nhân gây sa sút khác là độc tố nấm mốc14, được tìm thấy ở nhiều bệnh nhân Alzheimer tuýp 3, tạo bởi các loại nấm mốc như*Stachybotrys, Aspergillus, Penicillium và Chaetomium.* Gì cơ? Bệnh Alzheimer là do nấm mốc? Đáng buồn là ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy các loài nấm mốc góp phần vào một vài trường hợp bệnh, nhiều khả năng là có ít nhất 500.000 bệnh nhân bị ảnh hưởng, chỉ tính tại Mỹ. Vì thế, điều nên làm là đánh giá mức độ tiếp xúc với độc tố nấm mốc nếu bạn hoặc bất kỳ thành viên gia đình nào có triệu chứng sụt giảm nhận thức, như những gì tôi sẽ nói ở phần sau.

Trong hai thập kỷ qua, bác sĩ Ritchie Shoemaker đã nghiên cứu những tác động của các độc tố nấm mốc trên hàng nghìn bệnh nhân, như những gì ông đã viết trong cuốn sách xuất bản năm 2010 của mình Surviving Mold: Life in the Era of Dangerous Buildings (Tạm dịch: Chống chọi với nấm mốc – Cuộc sống trong thời đại của những tòa nhà nguy hiểm).

Bác sĩ Shoemaker đã mô tả hội chứng ông đặt tên là CIRS (hội chứng đáp ứng viêm mãn tính – chronic inflammatory response syndrome). Hội chứng này gồm nhiều triệu chứng đa dạng: hen suyễn, mệt mỏi kéo dài, đau cơ-khớp (cơn đau ở các cơ, mô, xương trên diện rộng), chảy máu mũi, nổi mẩn ngứa, khó thở, sụt giảm nhận thức, nhức đầu. Tất cả đều liên quan đến sự hoạt hóa dai dẳng của thành phần lâu đời trong hệ miễn dịch, hay còn gọi là hệ

miễn dịch bẩm sinh.

Dưới đây là cơ chế hoạt động của hệ thống này. Bạn hãy tưởng tượng một quả bom phát nổ tại một tòa nhà trong thành phố của bạn. Sự ứng phó khẩn cấp diễn ra ngay lập tức trước khi có bất kỳ thông tin cụ thể nào về kẻ xâm nhập, bao gồm huy động lực lượng đáp ứng ban đầu, đặt lệnh giới nghiêm và phát đi cảnh báo hãy ở trong nhà cho đến khi có những thông tin tiếp theo.

Sau khi các camera quan sát nhận diện được thủ phạm, sự ứng phó có thể tập trung vào chính tác nhân gây ra vụ nổ. Đây chính là cách hệ miễn dịch bẩm sinh của bạn hoạt động. Nó gửi đi các tín hiệu và các tế bào thuộc tất cả các nhóm chức năng để chống lại sự nhiễm trùng. Chỉ đến giai đoạn sau, phần còn lại của hệ miễn dịch (gọi là miễn dịch thích nghi) mới sản xuất ra các kháng thể đặc hiệu nhằm vào tác nhân nhiễm trùng và tiêu diệt chúng. Thông thường, một khi sự nhiễm trùng được chế ngự, cả hai hệ thống đáp ứng miễn dịch sẽ rút lui.

Nhưng gì sẽ xảy ra nếu các camera quan sát không bao giờ nhận diện được thủ phạm? Lệnh giới nghiêm và mức cảnh báo cao trên toàn hệ thống sẽ được duy trì. Đây chính là những gì xảy ra trong CIRS. Hệ miễn dịch bẩm sinh được kích hoạt bởi độc tố nấm mốc hoặc những kẻ xâm nhập khác, thường là suốt nhiều năm, nhưng hệ miễn dịch thích nghi không nhận diện và tiêu diệt được chúng.

Điều gì quyết định việc camera quan sát của cơ thể có hoạt động hay không? Đó là mã di truyền! Đối với 75% dân số chúng ta, các camera ở trong trạng thái "bật", vì thế chúng ta có sức khỏe tốt. Nhưng với 25% còn lại, các camera bị tắt đi bởi những độc tố nấm mốc (hoặc các tác nhân vi sinh xâm nhập khác như vi khuẩn Borrelia trong bệnh Lyme). Điều này làm cho hệ miễn dịch bẩm sinh bị hoạt hóa kéo dài, tạo ra phản ứng viêm liên tục, kéo tế bào não theo hướng bệnh Alzheimer.

May mắn là chúng ta có thể dễ dàng tìm hiểu xem liệu mình thuộc nhóm 75% hay 25% bằng một xét nghiệm máu di truyền, nhằm tìm ra kiểu gen của protein HLA-DR/DQ. Hơn nữa, chúng ta có thể biết liệu hệ miễn dịch bẩm sinh của mình có bị hoạt hóa quá mức hay không bằng những xét nghiệm máu đơn giản như C4a, TGF-β1 và MSH. Ngoài ra, chúng ta có thể làm xét nghiệm nước tiểu để phát hiệu những độc tố nấm mốc nguy hiểm nhất như: trichothecences, ocharatoxin A, aflatoxin và gliotoxin.

MỤC TIÊU: C4a < 2830 ng/ml; TGF-β1 < 2380 pg/ml; MSH =

35-81 pg/ml; HLA-DR/DQ không biểu thị xu hướng bị CIRS; xét nghiệm độc tố nấm mốc trong nước tiểu âm tính với trichothecenes, ochratoxin A, aflatoxin và dẫn xuất của gliotoxin.

Chức năng ty thể

Giống như những viên pin nhỏ nhắn, ty thể cung cấp năng lượng cho tế bào thực hiện các chức năng. Chúng chuyển đổi dạng năng lượng trong thức ăn và khí oxy mà bạn hít vào thành phân tử ATP, cung cấp năng lượng cho các tế bào. Cái tên *mitochondria* có nguồn gốc từ tiếng Hy Lạp với ý nghĩa "chuỗi hạt nhỏ". Những viên pin tuyệt vời này thực ra là hậu bối của những vi khuẩn xâm nhập vào các tế bào của chúng ta từ hàng triệu năm trước, chúng cư trú lâu dài tại đó và phục vụ cho lợi ích của cơ thể.

Vì có nhiều hóa chất phá hủy ty thể, việc biết được liệu bạn có phơi nhiễm các hóa chất này hay không rất có ích, đặc biệt khi tiếp xúc với lượng nhiều hoặc trong một thời gian dài. Danh sách này bao gồm các kháng sinh (vốn tiêu diệt vi khuẩn, do vậy có thể độc hại với các ty thể vì chúng là hậu bối của vi khuẩn), các thuốc nhóm statin, chất cồn, L-DOPA (thuốc kê toa để điều trị bệnh Parkinson), griseofulvin (thuốc điều trị nhiễm nấm), acetaminophen (Paracetamol), NSAIDs (aspirin, ibuprofen và các thuốc liên quan), cocaine, methamphetamine hoặc AZT (azidothymidine, dùng trong các bệnh nhiễm virus bao gồm HIV/AIDS). Ngoài ra, ApoE4 có thể liên quan đến sự phá hủy ty thể.

Không có xét nghiệm máu đơn giản đánh giá được chức năng ty thể, mặc dù có một vài xét nghiệm gián tiếp, ví dụ như xét nghiệm các a-xít hữu cơ. Việc xét nghiệm ty thể ở hiện tại nhằm vào mục đích phát hiện các bất thường ty thể trong bệnh lý nhi khoa, hơn là phát hiện các mảng suy giảm nhận thức. Vì vậy, việc cải thiện thêm các phương pháp xét nghiệm là cực kỳ cần thiết. Cho đến lúc đó, cách tốt nhất để kiểm tra sự biến đổi chức năng ty thể trong chứng sụt giảm nhận thức là dùng những xét nghiệm hơi thở, chụp cộng hưởng từ hạt nhân, giải trình tự DNA ty thể và sinh thiết cơ.

Ở hiện tại, để nhận diện những yếu tố góp phần tiềm tàng vào sự sụt giảm nhận thức, một việc hữu ích là biết được liệu ta có phơi nhiễm các hóa chất gây phá hủy ty thể đã liệt kê ở trên không.

MỤC TIÊU: không có sự phơi nhiễm hóa chất phá hủy ty thể.

BMI (Body Mass Index - Chỉ số khối cơ thể)

Chỉ số BMI không lành mạnh làm tăng nguy cơ suy giảm chức năng nhận thức. Bạn có thể tìm một công cụ giúp tính chỉ số này trên mạng internet hoặc tự mình tính. Cách làm khá đơn giản, bạn lấy cân nặng của mình (tính bằng đơn vị kilogram) chia cho chiều cao của bạn (tính bằng mét), sau đó chia kết quả thu được cho chiều cao một lần nữa.

Ví dụ: bạn cao 167cm (1,67 mét) và nặng 59 kg, vậy BMI của bạn = 59 chia cho 1,67 là 35,329. Lấy số này chia tiếp cho 1,67 được 21,155 (có thể làm tròn thành 21). Đây là một mức BMI rất tốt: để đạt chỉ số tối ưu đối với chức năng nhận thức, BMI nên nằm ở khoảng 18 đến 25.

BMI lớn hơn 26, đặc biệt là trên 30, làm tăng nguy cơ mắc đái tháo đường tuýp 2, điều này gia tăng nguy cơ bệnh Alzheimer. Thời điểm viết cuốn sách này, chúng tôi vẫn chưa hiểu rõ nguy cơ của những người có BMI nhỏ hơn 18, có thể những chỉ số thuộc nhóm này liên quan đến tình trạng hormone và dinh dưỡng chưa tối ưu, vì thế mục tiêu là duy trì BMI trong khoảng 18 đến 25.

Tuy nhiên, BMI không phải là dấu chỉ tốt nhất cho tình trạng chuyển hóa. Tình trạng mỡ ở cơ quan nội tạng (mà bạn có thể đo được nhờ các công cụ chẩn đoán hình ảnh như siêu âm hoặc chụp MRI) là một chỉ dấu chính xác hơn, đặc biệt là mỡ ở trong gan. Bạn có thể biết được thông tin này qua những thiết bị phân tích thành phần cơ thể. Mục tiêu bạn cần hướng tới là có chỉ số Tanita tầm 1-12. Một chỉ dấu tốt khác cho tình trạng chuyển hóa là số đo vòng eo: vòng eo nên nhỏ hơn 89 cm ở nữ giới và nhỏ hơn 102 cm ở nam giới.

MỤC TIÊU: BMI = 18-25; vòng eo < 89 cm (ở nữ) hoặc < 102 cm (ở nam).

Di truyền

Tính di truyền có tác động đến nguy cơ của bệnh Alzheimer, nhưng số phận căn bệnh này không hề được quyết định sẵn trong DNA của bạn. Thay vào đó, bạn đang kiểm soát số phận của mình nhiều hơn mức bạn tưởng. Để kiểm soát tối ưu, bạn cần biết về tình trạng di truyền của mình: một lý do đơn cử, có các chế độ ăn tối ưu khác nhau dành cho người có gen ApoE4, so với những người không mang gen này.

Nhiều người trong chúng ta ngờ vực việc xét nghiệm di truyền. Việc tìm hiểu về DNA của bản thân có thể gây lo sợ. Tuy nhiên,

bạn hãy nhớ rằng, xét nghiệm di truyền có thể là một công cụ hỗ trợ đắc lực, giống như ví dụ trên về ApoE và chế độ ăn. Bạn có thể giải trình tự bộ gen của mình với chi phí tầm 1.600 đô la Mỹ. Bạn cũng có thể giải trình tự gen của các exon (những đoạn gen mã hóa cho các protein) với chi phí khoảng 600 đô la. Đơn giản bạn cũng có thể biết được mình có bao nhiêu bản sao của gen ApoE4 (0, 1 hay 2).

Ở Mỹ, bạn có thể thực hiện xét nghiệm tại một công ty tên là 23andMe, nơi đánh giá một số lượng lớn các đoạn SNP (single nucleotide polymorphirms – đoạn gen đa hình đơn nucleotide, là những biến thể của các gen trong cơ thể). Tuy nhiên, khi tôi viết những dòng này, 23andMe đã ngừng cung cấp dịch vụ đọc kết quả xét nghiệm các gen liên quan sức khỏe bao gồm ApoE (họ vẫn cung cấp dịch vụ cho vài thông số khác như đọc xét nghiệm gen quy định màu mắt). Vì thế bạn cần yêu cầu họ gửi một tập tin kết quả xét nghiệm của mình, có thể qua dạng file nén (zip file) bằng đường email, rồi đem đến website có dịch vụ phân tích kết quả như Promethease hoặc MTHFR Support. Có khoảng 15% số trường hợp xét nghiệm của 23andMe không nhận dạng được tình trạng gen ApoE. Và 23andMe cũng không xét nghiệm được tất cả các biến thể gây bệnh của mỗi gen liên quan đến Alzheimer.

Vào tháng 4 năm 2017, Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã cấp phép lưu hành cho 10 loại xét nghiệm của 23andMe, bao gồm một xét nghiệm đánh giá nguy cơ mắc bệnh Alzheimer dạng khởi phát muộn thông qua tình trạng ApoE.

MỤC TIÊU: biết được tình trạng gen ApoE của bạn.

MỤC TIÊU TÙY CHỌN: biết được tình trạng của tất cả các đoạn SNP liên quan quá trình thoái hóa thần kinh, như APP, PS1, PS2, CD33, TREM2, CR1 và NLRP1.

Xét nghiệm tâm - thần kinh định lượng

Việc biết được bạn đang ở đâu xét trên khả năng ghi nhớ và các khía cạnh khác của chức năng nhận thức – như tổ chức, tính toán và nói – có một ý nghĩa thiết yếu. Có nhiều cách để làm việc này. Đơn giản nhất là đánh giá bằng trắc nghiệm lượng giá MoCA (Montreal Cognitive Assessment), được cung cấp miễn phí trên mạng và chỉ tốn chừng mười phút để thực hiện (bản tiếng Anh: https://www. mybraintest.org/dl2/moca-test-english-7-1.pdf)(*).

(*) *Đường dẫn gốc trong nguyên tác (http://demetia.ie/images/*

uploads/site-images/MoCA- Test-English_7_1.pdf) không còn truy cập được tại thời điểm dịch sách. Người dịch đã thay thế bằng đường dẫn khác có tài liệu tham khảo tương tự (2018).

Trắc nghiệm này có ba phiên bản, bạn có thể làm lại mà không cần lo lắng về kết quả nếu có cải thiện do trùng lặp câu hỏi bạn đã từng làm. Điểm số MoCA bình thường là từ 26 đến 30. Số điểm từ 19 đến 25 liên quan đến tình trạng suy giảm nhận thức nhẹ (MCI). Số điểm từ 19 đến 22, nếu kèm với việc bệnh nhân có khó khăn trong những sinh hoạt, thường cho thấy tình trạng MCI đã chuyển sang sa sút trí tuệ, có thể là do bệnh Alzheimer hoặc một nguyên nhân khác. Còn số điểm dưới 19 thể hiện tình trạng sa sút rõ rệt.

Có những bài trắc nghiệm đơn giản khác như Trắc nghiệm Chức năng Tâm thần Mini (Mini-Mental State Examination – MMSE) hoặc Trắc nghiệm Tự lượng giá Chức năng Nhận thức Người lớn tuổi (Self- Administered Gerocognitive Examination – SAGE). Nhưng so với MoCA, độ nhạy của chúng không cao đối với những thay đổi sớm, vì thế sẽ có ích hơn khi áp dụng cho những bệnh nhân ở mức độ nặng.

Những trắc nghiệm này (bao gồm MoCA) đánh giá nhiều chức năng nhận thức, nhiều vùng của bộ não. Nhưng vẫn có những phương pháp lượng giá toàn diện hơn (một số có sẵn trên mạng internet) có độ nhạy cao hơn, giúp phát hiện những biến đổi mới xảy ra và cho phép phân tích cụ thể hơn chức năng của não. Nhóm này bao gồm CNS Vital Signs, BrainHQ, Dakim, Lumosity và Cogstate, tất cả chúng đều cho ra kết quả theo mức bách phân vị (tức là nói lên bạn đang hơn x % số người trong một dân số nào đó) cho nhiều vùng chức năng của não.

Những chuyên gia về tâm - thần kinh có thể tiến hành nhiều bài kiểm tra toàn diện hơn, đánh giá sâu hơn nhiều nhóm chức năng nhận thức. Nhưng những đánh giá này có thể tốn nhiều giờ và làm bạn căng thẳng. Vì thế, nhiều người muốn tránh tình trạng căng thẳng có tiềm năng gây hại này và dùng một phương pháp kiểm tra ngắn hơn thay thế, như những gì tôi đề cập ở trên.

MỤC TIÊU: biết được khả năng nhận thức của mình so với phần trăm dân số có cùng độ tuổi hoặc thực hiện trắc nghiệm MoCA (với điểm số tuyệt đối 30/30).

MỤC TIÊU TÙY CHỌN: thực hiện bài kiểm tra toàn diện chức năng tâm - thần kinh và biết được mức bách phân vị của nhiều

nhóm chức năng nhận thức.

Hình ảnh học, dịch não tủy và sinh lý điện thần kinh

Bộ não của bạn trông ra sao? Việc chụp phim não có thể cho thấy những vùng bị teo và những vùng đang tiêu thụ ít năng lượng hơn, dẫn đến hoạt động ít hơn (nếu có). Phim chụp MRI cùng với việc đo thể tích não cung cấp dữ liệu thô để những phần mềm như Neuroreader và NeuroQuant dùng tính toán mức bách phân vị – một lần nữa, đây là con số cho biết thể tích hồi hải mã của bạn cao hơn x % những người có cùng độ tuổi.

Ví dụ, Neuroreader tính toán được chỉ số này ở 39 vùng não khác nhau. Bất kỳ ai có triệu chứng suy giảm nhận thức, dù ở giai đoạn sớm cỡ nào, cũng nên được chụp MRI và đo thể tích não. Và bất cứ ai có nguy cơ cao, ví dụ như có tiền căn gia đình đáng lưu ý hoặc mang gen di truyền – cũng nên cân nhắc chụp MRI. Với những người không có triệu chứng và không thuộc nhóm nguy cơ cao, MRI là một tùy chọn.

Chụp PET (positron-emission tomography – chụp cắt lớp positron) thường có ích khi chẩn đoán chưa chắc chắn, ví dụ khi không có cách nào khác để phân biệt giữa sa sút trí thuệ thùy trán - thái dương và bệnh Alzheimer. Đối với vế sau, phương pháp chụp FDG-PET cho thấy đặc điểm của sự giảm chuyển hóa glucose tại vùng não thùy đỉnh - thái dương, thường bao gồm vỏ não vùng hồi đai sau và hồi trước chêm, vốn là vùng hay bị tổn thương trong bệnh Alzheimer.

Chụp PET amyloid có thể thấy được sự tích tụ amyloid trong não. Nhưng vì hiện tượng này có thể xảy ra trên người không có bệnh Alzheimer và ngược lại, một người có đặc điểm sa sút trí tuệ giống bệnh Alzheimer có thể không có tích tụ amyloid, thế nên lợi ích của phương pháp này còn chưa rõ ràng.

Trên thực tế, nhiều nghiên cứu đang tiến hành đều có mục đích làm rõ vấn đề này. Nếu bạn chợt nhận ra phim chụp PET của mình có sự hiện diện amyloid trong khi bản thân không có triệu chứng nào, khuyến cáo đưa ra là bạn nên nghiêm túc cân nhắc việc phòng bệnh. Tuy nhiên, sự tích lũy amyloid không liên quan mật thiết đến vùng não có triệu chứng bệnh: ví dụ, hình ảnh cho thấy amyloid tích tụ vùng thùy trán (nơi điều khiển hành vi, thực hiện chức năng điều hành và nhiều thứ khác), nhưng triệu chứng chủ yếu của bệnh nhân là mất trí nhớ, vốn liên quan đến thùy thái dương. Ngược lại, có một phương pháp chụp PET mới – tau PET –

có khả năng thể hiện những bất thường liên quan chặt chẽ với triệu chứng lâm sàng.

Dịch não tủy (DNT, lấy từ kỹ thuật chọc dò thắt lưng) cũng là một lựa chọn, nhưng chỉ hữu ích khi bác sĩ còn nghi ngờ chẩn đoán. Trong bệnh Alzheimer có sự sụt giảm đặc trưng chất amyloid-beta 42 trong DNT kèm tăng protein tau toàn phần và phospho tau.

EEG (điện não đồ), một xét nghiệm tùy chọn khác, có thể rất ích lợi trong việc đánh giá xem liệu có dấu chứng của hoạt động động kinh hay không. Mặc dù động kinh chỉ xảy ra ở 5% số người bệnh Alzheimer, nhưng EEG có thể phát hiện hoạt động động kinh khi người bệnh thậm chí chưa từng bị giật cơ hoặc biểu hiện những triệu chứng bên ngoài của cơn động kinh (đây được gọi là thể động kinh không co giật). Đối với các trường hợp này, thuốc chống co giật (chống động kinh) có thể được kê toa cho bệnh nhân.

MỤC TIÊU: hình chụp MRI não kèm chỉ số thể tích não bình thường, cho thấy không vùng não nào bị teo.

MỤC TIÊU TÙY CHỌN: phương pháp FDG-PET âm tính, chụp PET amyloid âm tính và/hoặc EEG bình thường, không có hoạt động động kinh hoặc chậm dẫn truyền.

Những xét nghiệm tân tiến và sắp-sửa-xuất-hiện giúp đánh giá sự suy giảm nhận thức

1. Các túi chứa mảnh vụn (exosomes) của tế bào thần kinh

Một lĩnh vực mới mẻ và đầy lý thú trong mảng xét nghiệm đánh giá bệnh Alzheimer, nguy cơ mắc Alzheimer và đáp ứng điều trị là hệ gen exosome – những mảnh phần tử tế bào và vật chất ly giải từ đó. Lĩnh vực này có thể ví như Chén Thánh (một báu vật vô giá mang lại quyền năng cho người sử dụng) của ngành thần kinh học: một cách đơn giản để đánh giá tín hiệu hóa học và thần kinh của bộ não qua xét nghiệm máu. Sao có thể như vậy? Làm sao chúng ta có thể hiểu về tín hiệu não bộ bằng cách phân tích máu? Nào, bạn hãy tưởng tượng bạn là một thám tử tư và bạn muốn biết điều gì đang diễn ra trong một tòa nhà kín cổng cao tường kia. Bạn không thể đột nhập, nhưng bạn cần biết có gì đang xảy ra ở đó. Vậy bạn làm gì? Bạn đành lục lọi đống rác thải ra từ tòa nhà, đúng không?

Bộ não – cấu trúc kín kẽ gần như không thể xâm nhập – thải đi các

exosome thần kinh, mảnh vụn và chất tiết từ các tế bào vào dòng máu. Những mảnh vụn và vật chất tế bào li ti này có kích thước trung bình khoảng 1/17 chiều rộng một tế bào hồng cầu. Có rất nhiều phân tử exosome trong máu, con số lên đến hàng tỷ phân tử trong mỗi 30 ml máu! Vậy nên, vấn đề ở đây thực sự thú vị: bạn có thể lấy một ít máu, phân tách thành phần exosome thần kinh, rồi đo nhiều chỉ số hóa sinh thiết yếu của não. Đây chính là những gì bạn cần biết để xác định nguy cơ suy giảm nhận thức, dù bạn mắc bệnh Alzheimer tuýp 1, 2 hay 3. Quan trọng hơn, đánh giá xem chương trình điều trị đang có tác dụng hay cần điều chỉnh.

Giáo sư Edward Goetzl và cộng sự tại Đại học California, thành phố San Francisco và Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ đã tìm thấy dấu chứng bệnh Alzheimer trong các exosome thần kinh, bao gồm sự tăng amyloid-beta và protein tau có gắn gốc phospho.

Họ cũng tìm thấy dấu chứng của sự đề kháng insulin trong các exosome thần kinh của bệnh nhân Alzheimer và phát hiện ra quá trình này có thể đã diễn ra suốt một thập kỷ cho đến lúc căn bệnh Alzheimer được chẩn đoán. Những khám phá này nhiều khả năng chỉ mới là phần nổi của tảng băng về exosome. Cách tiếp cận này có tiềm năng trong việc đánh giá các cơ chế của chất dẫn truyền thần kinh, quá trình tín hiệu của hormone và các yếu tố hướng nội tiết, tác động của vitamin lên chức năng thần kinh, ảnh hưởng của chấn thương, sự tắc mạch, các đáp ứng với điều trị và nhiều dấu chứng hóa sinh khác trong não. Bạn có thể hiểu tại sao tôi đam mê phương pháp tiếp cận này đến vậy.

Tôi tham gia hội đồng cố vấn khoa học cho một công ty mới thành lập, NanoSomiX. Tại đó, tôi hợp tác với Giáo sư Goetzl, khảo sát các exosome. Khi xét nghiệm này có mặt trên thị trường, nó sẽ giúp biết được nồng độ các exosome thần kinh mã hóa cho protein amyloid-beta 42 (có liên quan chính yếu trong bệnh Alzheimer), phospho tau, cathepsin D (một loại men phân giải chất đạm mà exosome mã hóa cho nó tăng lên ở bệnh nhân Alzheimer), REST (thể hiện nồng độ các chất hỗ trợ) và tỷ số phosphoryl hóa của chất IRS-1 (thể hiện sự đề kháng hay nhạy cảm insulin).

MỤC TIÊU: nồng độ exosome thần kinh của các protein amyloid-beta 42, phospho tau, cathepsin D, REST và tỷ số phosphoryl hóa IRS- 1 bình thường.

2. Chụp hình võng mạc

Một cách tiếp cận mới đầy thú vị để khảo sát sớm và đánh giá nguy cơ suy giảm nhận thức là chụp hình võng mạc. Mặc dù bạn có thể chụp hình amyloid trong não bằng PET amyloid, nhưng phương pháp này chỉ phát hiện những vùng tích tụ amyloid tương đối nhiều. Nó không thể hiện được liệu amyloid có hiện diện trong các mạch máu hay không, và cũng không giúp nhận diện những biến đổi xảy ra nhanh chóng trong các mảng amyloid.

Nằm phía sau nhãn cầu, võng mạc là một phần mở rộng của bộ não. Do đó, nó phản ánh phần nào quá trình diễn ra trong não. Điều này làm việc khảo sát các mảng amyloid trong võng mạc trở thành hướng tiếp cận rất tiềm năng. Ta có thể nhận diện rất nhiều, thường là hàng trăm mảng lắng đọng rất nhỏ, lập bản đồ cho chúng rồi theo dõi sau điều trị để xem liệu số mảng lắng đọng có giảm không.

Với chi phí vài trăm đô la thay vì vài nghìn, chụp hình võng mạc ít tốn kém hơn nhiều so với chụp PET amyloid cho bộ não. Nó cũng giúp nhận diện các mảng lắng đọng nhỏ hơn, có thể đóng vai "thang so sánh" kết quả điều trị tốt hơn, đồng thời cũng có tiềm năng phát hiện liệu amyloid có ảnh hưởng đến mạch máu võng mạc chưa (vì sự liên hệ với bộ não, tình trạng của mạch máu võng mạc cũng giúp đánh giá amyloid trong mạch máu não), ngoài tác động lên các neuron và synapse. Việc này có ý nghĩa quan trọng, vì trong vài ca hiếm gặp, amyloid trong mạch máu có thể dẫn đến xuất huyết (chảy máu). Khi đó, ta cần thận trọng và tránh dùng các thuốc làm loãng máu như dầu cá hoặc aspirin.

NeuroVision Imaging, đồng sáng lập năm 2010 bởi bác sĩ ngoại thần kinh Keith Black tại bệnh viện Cedars-Sinai và doanh nhân Steven Verdooner, cung cấp dịch vụ và thiết bị chụp hình võng mạc. Khi tôi viết những dòng này, công ty này đang tiến hành những thử nghiệm lâm sàng để tìm hiểu liệu cách tiếp cận này có thể phát hiện sớm bệnh Alzheimer và theo dõi đáp ứng điều trị hay không.

MỤC TIÊU: hình chụp võng mạc các mảng amyloid âm tính (hoặc trong giới hạn bình thường).

2. Chụp hình võng mạc

Một trong những xét nghiệm hữu ích nhất để khảo sát tình trạng mất trí nhớ ở những chú chuột thí nghiệm là phương pháp nhận diện vật thể lạ (novel object recognition – NOR). Hãy tưởng tượng bạn thức dậy vào sáng hôm sau và ngạc nhiên khi thấy một chiếc

xe hơi thể thao màu đỏ cáu cạnh ở nơi đỗ xe của mình. Có lẽ là bạn sẽ nấn ná một lúc để nhìn, sờ, ngồi vào chiếc xe vì nó mới cáu và mang lại cảm giác mới mẻ khi vừa phát hiện một thứ gì đó trong thế giới của bạn.

So với chiếc xe này, những vật dụng quen thuộc như chiếc xe cũ bạn đang đi sẽ ít thu hút sự chú ý và thời gian của bạn hơn. Tuy nhiên, nếu bạn không có trí nhớ, bạn sẽ không thể nhận ra chiếc xe mới này là mới, vì mọi thứ với bạn đều có vẻ mới. Các con chuột thí nghiệm cũng vậy. Những con có trí nhớ tốt dành nhiều thời gian hơn với các đồ vật mới, trong khi những con có trí nhớ kém hơn không như vậy. Vì thế, việc kiểm tra khả năng nhận diện đồ vật mới là cách nhiều phòng thí nghiệm khảo sát những biến đổi liên quan đến bệnh Alzheimer của bộ não chuột và đánh giá các phương án điều trị.

Ví dụ, nghiên cứu đã chỉ ra sự phá hủy vùng sâu thùy thái dương giữa làm giảm khả năng ghi nhớ và nhận diện đồ vật nào ở xung quanh là mới, một tình trạng xảy ra sớm trong bệnh Alzheimer.

Hiện tượng ưu tiên cho sự mới mẻ dựa trên trí nhớ này cũng có thể theo dõi trong dân số. Vào năm 2016, Neurotrack phát hành Bài

Kiểm tra Nhận thức Ghi khắc (Imprint Cognitive Assessment Test), một phương pháp đánh giá nhận thức thị giác qua giao diện web kéo dài năm phút nhờ vào việc theo dõi chuyển động mắt, phát hiện những vật thể hoặc các kích thích mà con người nhìn nhận là mới. Vì thế, nó phát hiện tổn thương ở hồi hải mã và các vùng não lân cận giúp nhận diện những người có rối loạn chức năng vùng não này và có thể biểu hiện quá trình sinh lý bệnh của Alzheimer.

MỤC TIÊU: sự ưu tiên chú ý các đồ vật mới ở mức bình thường.

3. Neurotrack và thùy thái dương giữa(nhận diện vật thể lạ)

Sự thiết yếu của các xét nghiệm đối với việc nhận diện các yếu tố hóa sinh và di truyền có thể góp phần gây suy giảm nhận thức, tương tự như tầm thiết yếu của tiền căn sinh hoạt đối với việc gợi ý nguyên nhân gây ra tình trạng này. Vì thế, thông tin quan trọng cần biết là liệu bạn có đang hoặc từng:

◆ bị chấn thương đầu

(Bạn có từng bị té và ngất đi chưa? Hay từng bị tai nạn giao thông?

Hay chơi các môn thể thao va chạm?)

◆ được gây mê toàn thân (và bao nhiêu lần)

Trong gây mê toàn thân, việc sử dụng một vài chất gây mê có độc tính kết hợp với tình trạng oxy hóa máu không tối ưu ảnh hưởng đến chức năng não.

◆ trám răng bằng amalgams

Vật liệu này làm bạn phơi nhiễm thủy ngân vô cơ.

◆ ăn các loại cá chứa nhiều thủy ngân

Điều này làm bạn phơi nhiễm thủy ngân hữu cơ.

◆ dùng vài loại thuốc nhất định (đặc biệt là những thuốc tác động lên não như benzodiazepines với tên gọi Valium, thuốc chống trầm cảm, thuốc huyết áp, thuốc nhóm statin, thuốc ức chế bơm proton hoặc kháng histamine)

◆ dùng thuốc

◆ uống bia, rượu (và bao nhiêu)

◆ hút thuốc lá

◆ giữ vệ sinh răng miệng tốt

Vệ sinh răng miệng kém có thể gây ra quá trình viêm.

◆ có vật liệu cấy ghép y khoa (ví dụ khớp hông hoặc mô vú nhân tạo)

◆ mắc các bệnh tim, phổi, thận, gan

◆ ngủ ngáy

Điều này gợi ý khả năng mắc chứng cơn ngưng thở khi ngủ.

◆ dùng các loại dầu chế biến bằng nhiệt độ cao (như dầu cọ) Những loại dầu này mất đi một phần vitamin E trong quá trình chế biến bằng nhiệt và do đó có thể gây hại cho não.

◆ dùng các thức ăn chứa nhiều chất béo chuyển hóa (trans-fat) hoặc carbohydrate đơn

Những loại này gây ra nhiều tác động như phá hủy mạch máu và đề kháng insulin.

◆ có bệnh xoang mãn tính

Có thể điều này cảnh báo bạn có tiếp xúc nấm mốc và những độc tố của chúng.

◆ có bất thường hệ tiêu hóa như đầy hơi hoặc tiêu chảy tái đi tái lại

Điều này có thể gợi ý bạn bị bệnh rò ruột.

◆ có nấm mốc trong nhà, xe hơi hoặc nơi làm việc

Phần lớn mọi người không nhận ra việc tiếp xúc với nấm mốc là một yếu tố nguy cơ gây suy giảm nhận thức.

◆ dùng thực phẩm chế biến sẵn và không có nguồn gốc hữu cơ Điều này góp phần gây tình trạng đề kháng insulin và sự tiếp xúc với độc chất.

◆ bị ve cắn

Những loài ve mang trên mình hơn 70 tác nhân gây bệnh khác nhau, như Borrelia gây bệnh Lyme, và phản ứng viêm do những tác nhân này có thể góp phần vào sự suy giảm nhận thức.

◆ dùng thuốc ức chế bơm proton để điều trị trào ngược dạ dày Nhóm thuốc này làm giảm a-xít dạ dày vốn cần cho quá trình tiêu hóa, vì thế làm giảm hấp thu chất kẽm và vitamin B_{12} cùng với các chất dinh dưỡng khác.

◆ dùng các sản phẩm trang điểm, dung dịch xịt tóc hoặc chất chống đổ mồ hôi

Việc này liên quan đến sự tiếp xúc các độc chất.

◆ bị táo bón (nhu động ruột cũng là yếu tố giúp loại bỏ các chất độc)

◆ không uống đủ nước tinh khiết (việc đi tiểu cũng giúp thải các độc chất)

Bất cứ yếu tố nào kể trên đều có thể góp phần vào sự suy giảm nhận thức. Khi có ít nhất 36 lỗ dột trên mái nhà – tượng trưng cho 36 yếu tố gây ra phản ứng phá hủy synapse, việc cần làm là chọn

ra những yếu tố cần ưu tiên giải quyết trước. Giống như các xét nghiệm mô tả ở trên, tiền sử y khoa và cá nhân của bạn có thể giúp nhận diện điều này.

Yếu tố tài chính

Các xét nghiệm kể trên tốn kém bao nhiêu? Tùy vào mức bảo hiểm y tế của bạn, số tiền phải trả có thể rất lớn hoặc không đáng kể. Ví dụ, nhiều chính sách bảo hiểm chi trả cho các xét nghiệm như hemoglobin A1c, homocysteine và CRP. Nhìn chung, việc chăm sóc y tế tập trung nhiều vào khâu ứng phó khi có bệnh hơn là phòng bệnh. Vì thế, những tổ chức như Medicare (chính sách bảo hiểm y tế công lập của chính phủ Mỹ) có thể chi trả nhiều xét nghiệm hơn trong tương lai khi giá trị lâm sàng và khoa học của các xét nghiệm này được minh chứng rõ ràng hơn. Do đó, chi phí đồng chi trả của bệnh nhân có thể rơi vào tầm vài trăm đến hơn 1.000 đô la tại Mỹ.

Tuy nhiên, khi cân nhắc ảnh hưởng của suy giảm nhận thức lên bệnh nhân và gia đình họ, chưa kể là chi phí chăm sóc điều dưỡng một khi Alzheimer đã toàn phát, tôi tin chắc rằng việc đầu tư vào khâu phòng bệnh và giải quyết tình trạng suy giảm nhận thức là một việc làm rất đúng đắn. Hy vọng là khi có nhiều người bệnh phục hồi tình trạng suy giảm nhận thức nhờ vào việc làm các xét nghiệm kể trên và điều trị theo phác đồ ReCODE, các công ty bảo hiểm sẽ bắt đầu chi trả cho những xét nghiệm thiết yếu này.

Tóm tắt: Tầm soát nhận thức

Hãy cùng tóm tắt những gì bạn cần biết về việc tầm soát chức năng nhận thức, điều mà tôi khuyến cáo thực hiện cho tất cả mọi người từ 45 tuổi trở lên. Điều này nghe có vẻ ám ảnh khi bạn đọc về chúng lần đầu. Trong thực tế, đây là danh sách khá rõ ràng: việc phối hợp các xét nghiệm máu, xét nghiệm di truyền, bài kiểm tra nhận thức lược giản trên mạng internet, cùng với việc chụp MRI kèm tính thể tích não bằng phần mềm tự động có thể cung cấp những thông tin thiết yếu về nguyên nhân gây suy giảm nhận thức hoặc làm tăng nguy cơ mắc tình trạng này.

Về cơ bản, các nội dung tầm soát nhận thức giúp phát hiện những quá trình gây hại synapse đang diễn ra trong não, và những quá trình duy trì synapse không được kích hoạt đầy đủ, dẫn tới sự mất synapse, từ đó là mất khả năng ghi nhớ và nhận thức. Điều này hoàn toàn tương phản với những xét nghiệm đang dùng hiện nay cho bệnh nhân suy giảm nhận thức. Gần như không có loại nào

trong số đó chỉ ra một hoặc các nguyên nhân ẩn phía dưới.

Bảng 2. Tóm tắt các xét nghiệm chính yếu và tùy chọn cho phác đồ ReCODE

	Xét nghiệm chính yếu	Giá trị mục tiêu	Xét nghiệm tùy chọn	Ghi chú
Di truyền học	Gen ApoE	Gen ApoE âm tính	Toàn bộ hệ di truyền, hệ gen không mã hóa protein (exome) hoặc SNPs	Lấy mẫu nước bọt hoặc máu
Các xét nghiệm máu				
Quá trình viêm đối kháng với sự bảo vệ tế bào	hs-CRP	<0,9	IL-6, TNFα	
	Homocysteine	<7		
	Vitamin B_6, B_{12} và folate	60-100 (B_6) 500-1500 (B_{12}) 10-25 (folate)		
	Vitamin C, D, E	1,3-2,5 (C) 50-80 (D) 12-20 (E)		Vitamin D được đo dưới dạng 25-hydroxy-cholecalciferol
	Tỷ lệ omega-6 trên omega-3	0,5 đến 3,0		
	Tỷ lệ A/G (albumin : globulin)	≥ 1,8 > 4,5 (albumin)		
	Nồng độ insulin và glucose lúc đói, hemoglobin A1c (HbA1c)	≤ 4,5 (insulin lúc đói) 70-90 (glucose lúc đói) < 5,6 (HbA1c)	Các xét nghiệm exosome của hệ thần kinh (p-tau, Aβ42, REST, cathepsin D và tỷ số phosphoryl hóa IRS-1)	

	Xét nghiệm chính yếu	Giá trị mục tiêu	Xét nghiệm tùy chọn	Ghi chú
	Chỉ số khối cơ thể (BMI)	18-25		
	LDL-p hoặc sdLDL hoặc LDL dạng oxy hóa	700-1000 (p) <20 (sd) <60 (oxy hóa)		
	Cholesterol, HDL, triglycerides	>150 (cholesterol) >50 (HDL) <150 (TG)		
	Glutathione	5,0-5,5		
	Nồng độ thiamine pyrophosphate trong hồng cầu	100-150		
	Bệnh rò ruột, rò hàng rào máu não, mẫn cảm gluten, tự kháng thể	Âm tính		

Yếu tố hỗ trợ hướng nội tiết	Vitamin D	50-80		
	Estradiol (E2), progesterone (P)	50-250 (E2) 1-20 (P)		
	Pregnenolone, cortisol, DHEA-sulfate	50-100 (preg) 10-18 (cort) 350-430 (DHEA, ở nữ) 400-500 (DHEA, ở nam)		
	Testosterone, testosterone tự do	500-1000 6,5-15 (tự do)		

	Xét nghiệm chính yếu	Giá trị mục tiêu	Xét nghiệm tùy chọn	Ghi chú
	T3 tự do, T4 tự do, T3 đảo, TSH	3,2-4,2 (fT3) 1,3-1,8 (fT4) <20 (rT3) <2,0 (TSH) fT3:rT3>20		

Các độc chất	Thủy ngân, chì, arsenic, cadmium	Các chỉ số lần lượt <5, <2, <7, <2,5	< mức bách phân vị thứ 50 (Quicksilver)	
	Tỷ số đồng:kẽm	0,8-1,2	Nồng độ kẽm trong hồng cầu, ceruloplasmin	
	C4a, TGF-β1, MSH	<2830 (C4a) <2380 (TGF-β1) 35-81 (MSH)	MMP9, VEGF, leptin, VIP, ADH, nồng độ thẩm thấu	Nếu bất thường, bổ sung xét nghiệm nuôi cấy MARCoNS và xét nghiệm VCS
	HLA-DR/DQ	Kiểu gen HLA-DR/DQ lành tính		

Các kim loại (trừ kim loại nặng đã liệt kê trong danh sách độc chất)	Magnesium trong hồng cầu	5,2-6,5		
	Đồng, kẽm	90-110 (cả hai)		
	Selenium	110-150		
	Kali	4,5-5,5		
	Canxi	8,5-10,5		

	Xét nghiệm chính yếu	Giá trị mục tiêu	Xét nghiệm tùy chọn	Ghi chú
Chức năng nhận thức	CNS Vital Signs, BrainHQ hoặc những bài trắc nghiệm tương tự	> mức bách phân vị thứ 50 so với người cùng tuổi, có cải thiện sau luyện tập	Nhận diện đồ vật lạ	
Hình ảnh học	Chụp MRI có đo thể tích não	Thể tích vùng hồi hải mã và vỏ não ở mức bách phân vị ổn định (hoặc tăng) so với độ tuổi, > mức bách phân vị thứ 25	Chụp hình võng mạc	Neuroreader hoặc NeuroQuant
Giấc ngủ	Nghiệm pháp giấc ngủ	AHI < 5/giờ		
Hệ vi khuẩn thường trú	Đường ruột, khoang miệng, hốc mũi	Không có tác nhân gây bệnh		

Chương 8

ReCODE: Đảo ngược tiến trình suy giảm nhận thức

Sự thay đổi sẽ không diễn ra nếu bạn chờ đợi một người khác hay một thời điểm khác. Chúng ta là người mà chúng ta đang chờ đợi, Chúng ta là sự thay đổi mà chúng ta đang kiếm tìm.

- BARACK OBAMA

Sau khi bạn nhận biết các yếu tố sinh hóa, di truyền và các yếu tố khác thúc đẩy việc phá hủy tiếp hợp thần kinh (synapse) thay vì hình thành và duy trì synapse, phương thức ReCODE được tạo ra để giải quyết từng vấn đề.

EDWARD là một doanh nhân xuất sắc, người có sự nghiệp kinh doanh cả ở bờ Đông và bờ Tây nước Mỹ. Ông ấy có thể họp với kế toán của mình và ngay lập tức cộng nhằm được trong đầu hàng đống cột số trong bảng tính trước khi nhân viên kế toán kịp tính bằng máy tính. Tuy nhiên, khi ông gần 60, ông bắt đầu gặp vấn đề về trí nhớ.

Một ngày nọ, ở phòng tập thể hình, ông hoảng loạn khi quên mã số khóa tủ của mình và người ta phải cắt khóa để mở tủ. Trí nhớ của ông tiếp tục suy giảm dần. Ông không thể cộng nhằm các cột số nhanh như trước và gặp khó khăn trong việc nhớ mặt những người mà ông đã gặp. Hình chụp PET scan của ông đã phát hiện các đặc điểm điển hình của bệnh Alzheimer.

Edward được thăm khám và làm các bài đánh giá tâm - thần kinh định lượng toàn diện, kết quả phù hợp với hình ảnh quan sát trên phim PET. Kết quả xét nghiệm gen cho thấy ông có gen ApoE4, bổ sung thêm bằng chứng rằng sự mát trí nhớ của ông là do

Alzheimer. Kết quả đánh giá tâm - thần kinh cũng cho thấy nhận thức của ông tiếp tục suy giảm với tốc độ càng nhanh khi ông vừa qua 67 tuổi. Kết quả tái khám hai năm sau cho thấy sự suy giảm trí nhớ và rối loạn nhận thức đáng kể, đến nỗi bác sĩ thần kinh đề nghị ông nên thu xếp công việc kinh doanh và lên kế hoạch cho sự chăm sóc toàn thời gian mà ông sẽ cần trong thời gian tới.

Vợ ông đưa ông tới gặp tôi và ông bắt đầu thực hiện phương thức ReCODE vào một ngày tháng 12 năm 2013. Sau 6 tháng, vợ ông gọi cho tôi và nói: "Edward đã cải thiện rõ rệt, nhưng đó không phải là hiệu quả nổi bật nhất". Thay vì suy giảm càng ngày càng nhanh như 8 tháng trước khi bắt đầu phương thức ReCODE, hiệu quả đáng chú ý đầu tiên là sự suy giảm đã dừng lại hoàn toàn. Vài tháng sau, ông bắt đầu cải thiện.

Vợ, các đồng nghiệp và bản thân Edward cũng nhận ra sự cải thiện rõ ràng này. Thay vì đóng cửa công việc kinh doanh, ông mở thêm chi nhánh thứ ba. Sau khi Edward thực hiện theo phác đồ này 2 năm, tôi đề nghị ông ấy thực hiện một lần đánh giá tâm - thần kinh nữa. Ông rất miễn cưỡng bởi vì ông đã có những bản kết quả đánh giá từ năm 2003, 2007, 2013 và chẳng có gì ngoài những tin tức càng ngày càng xấu.

Edward cho rằng các bác sĩ thần kinh luôn bi quan — rằng đây là bệnh Alzheimer và sau tất cả, bác sĩ thần kinh luôn rào trước, chuẩn bị tinh thần cho Edward nếu phải đón nhận điều tệ nhất. Ngoài ra, vị bác sĩ này cũng không tin rằng có cách nào đó có thể giúp cho bệnh nhân: trong 30 năm thực hành lâm sàng, ông chưa từng gặp ai có tình trạng giống Edward mà cải thiện được.

Còn một lý do khác nữa. Edward nói: "Tôi biết tôi đã làm tốt, vợ tôi và các đồng nghiệp biết tôi đã làm tốt. Vậy nếu như bác sĩ thần kinh bảo rằng tôi đã sai? Rằng tất cả điều đó là suy nghĩ hão huyền thì sẽ như thế nào?".

Sự lo lắng của ông đã đề cập đến một nghịch lý quan trọng, gọi là hiệu ứng người quan sát ("họ hàng gần" với nguyên lý về sự không chắc chắn Heisenberg). Trong đó, hành động đo lường thứ gì đó (năng lực nhận thức của Edward) ảnh hưởng đến thứ được đo (như đã nói ở trên). Việc đánh giá tâm - thần kinh đó có thực sự là điều tốt nhất cho ông ấy lúc này không? Tại sao nên mạo hiểm làm một việc có thể làm ông ấy nghi ngờ về sự tiến bộ rõ ràng của mình?

Chúng tôi đã thảo luận điều này và Edward công nhận rằng, nếu

có bằng chứng khách quan, định lượng về sự tiến bộ, đặt trong bối cảnh ông đã thực sự bị Alzheimer, câu chuyện của ông ấy có thể giúp ích cho nhiều người khác. Ông ấy đồng ý tái khám, được thực hiện bởi cùng một người bác sĩ đã thực hiện thăm khám cho ông vào các năm 2003, 2007 và 2013 (Việc có cùng một người khám làm tăng độ chính xác và độ tin cậy của kết quả các bài kiểm tra theo chiều dọc thời gian). Bài kiểm tra này được thực hiện sau khi Edward thực hiện ReCODE 22 tháng.

Tôi và vợ đang lái xe ngang qua bờ biển California, từ Los Angeles đến San Francisco thì điện thoại reo. Đó là cuộc gọi từ bác sĩ thần kinh, yêu cầu tôi đến phòng khám để xem lại kết quả mới đây của Edward. Ông ấy nói rằng, trong 30 năm thực hành, ông ấy chưa bao giờ thấy kết quả như vậy.

Bài kiểm tra khả năng học tập bằng lời nói bang California (CVLT, California Verbal Learning Test) của Edward, giúp đánh giá khả năng nhớ lời nói và là một bài kiểm tra thường cho thấy kết quả bát thường rõ rệt ở bệnh nhân Alzheimer, đã cải thiện từ mức bách phân vị thứ 3 đến bách phân vị thứ 84. Kết quả trí nhớ trì hoãn thính giác của ông đã cải thiện từ bách phân vị thứ 13 lên đến 79. Khả năng đọc ngược các con số của ông ấy cũng cải thiện từ bách phân vị thứ 24 lên đến 74.

Kết quả các xét nghiệm khác cũng cải thiện tốt. Tuy nhiên, nhà nghiên cứu tâm - thần kinh học quan tâm nhất là tốc độ xử lý của Edward — thứ đã cải thiện từ bách phân vị thứ 93 đến thứ 98. Tôi hỏi tại sao ông lại tập trung vào sự tiễn bộ khiêm tốn này. Ông ấy giải thích tốc độ xử lý vốn là đặc điểm ít cải thiện được trong các quá trình bệnh lý khác ngoài Alzheimer như chấn thương sọ não và lão hóa. Có lẽ phương thức mà Edward đã sử dụng có thê giúp ích cho những tình huống đó và những người mắc bệnh khác ngoài Alzheimer.

Khi tôi viết điều này, Edward đã theo phác đồ ReCODE được 3 năm. Ông ấy tiếp tục làm việc toàn thời gian. Ông mở thêm chỉ nhánh thứ ba. Ông không hề có triệu chứng gì. Ông ấy nói rằng: “Tôi lại một lần nữa cho phép bản thân mình nghĩ đến tương lai khi nói chuyện với những đứa cháu.

Như tôi đã đề cập, ở những người đã có triệu chứng suy giảm nhận thức, chúng ta hầu như luôn tìm thấy khoảng 10-20% có kết quả xét nghiệm sinh hóa máu dưới mức tối ưu. Ngược lại, trong những người không có triệu chứng như vậy, con số chúng tôi thường thấy chỉ là 3-5% (Xin hãy nhớ về điều đó khi bạn làm

xét nghiệm: vì bộ não của bạn có khả năng hồi phục, nó có thể hoạt động tốt ở mức gần tối ưu ngay cả khi toàn bộ giá trị xét nghiệm không đạt mức lý tưởng). Điểm quan trọng là mỗi giá trị trong số này có thể trở lại mức khỏe mạnh, thậm chí là đạt giá trị tối ưu. Trước khi tôi giải thích chi tiết về cách thực hiện điều đó, hãy để tôi lưu ý với bạn các khái niệm quan trọng trong việc điều trị:

1. Với mỗi bất thường được nhận diện, chúng ta muốn đạt được kết quả tốt hơn thay vì chỉ đơn giản là hài lòng ở mức "bình thường" và làm mọi cách để tối ưu hóa. Vì chúng ta cần thực hiện mọi thứ có thể để điều chỉnh sự mất cân bằng giữa duy trì và phá hủy synapse, vốn là nguyên nhân gốc rễ của sự suy giảm nhận thức, cũng là thứ làm tăng nguy cơ suy giảm ngay từ giai đoạn sớm.

Ví dụ, nồng độ homocysteine huyết thanh ở mức 12 micromol/L được xem là trong giới hạn bình thường. Nhưng các nghiên cứu đã chỉ rõ rằng, chỉ số đó chưa đạt mức tối ưu[1]. Tương tự, nồng độ viatamin B_{12} 300 picogram/mL là "bình thường", nhưng nó thường có liên hệ với triệu chứng do thiếu B_{12}. Chúng tôi muốn đưa mức homocysteine xuống thấp hơn hoặc bằng 6 micromol/L, B_{12} tăng lên cao hơn hoặc bằng 500 pg/mL và tối ưu hóa các chỉ số khác tương tự như vậy.

2. Chúng ta muốn giải quyết được không chỉ một mà càng nhiều các bất thường càng tốt. Nếu chúng ta có thể điều chỉnh được nhiều yếu tố trong số hơn 36 yếu tố hay nói cách khác là vá được càng nhiều những "cái lỗ" trên mái nhà, ta càng có nhiều cơ hội ngăn chặn và đảo ngược quá trình suy giảm nhận thức. Việc phối hợp này tốt hơn nhiều so với bất kỳ liệu pháp đơn lẻ nào.

3. Với mỗi thành phần điều trị, mục tiêu đặt ra là giải quyết nguyên nhân gốc rễ của vấn đề. Ví dụ, nếu chúng ta tìm thấy bằng chứng cho thấy quá trình viêm đang xảy ra, chúng ta cần xác định nguyên nhân và loại bỏ chúng, thay vì ức chế phản ứng viêm, trong khi đó lại để mặc cho nguyên nhân gốc rễ tiếp tục hoành hành.

4. Chương trình ReCODE được điều chỉnh theo mỗi cá nhân, dựa vào việc bệnh nhân có bất thường ở kết quả xét nghiệm nào. Bởi vì không ai có kết quả xét nghiệm hoàn toàn giống người khác, nên việc đưa ra hướng tiếp cận giống nhau cho mọi người là vô nghĩa.

5. Giống như các bệnh mãn tính khác như loãng xương, ung thư, bệnh tim mạch, tất cả đều có một mức ngưỡng. Một khi tối ưu hóa đủ một lượng các thành phần thuộc một mạng lưới, tiến trình sinh bệnh có thể ngừng lại hoặc bị lật ngược. Vì vậy, dù rằng hầu hết bệnh nhân sẽ không tuân thủ tất cả các bước trong phác đồ này, việc thực hiện đủ số bước cần thiết để vượt qua mức ngưỡng vẫn sẽ giúp bệnh nhân xoay chuyển được cục diện từ quá trình phá hủy synapse sang duy trì và bảo tồn synapse.

6. Chương trình này nên được duy trì. Bạn không thể chỉ đơn giản là nhận một toa thuốc và thoải mái cho rằng vấn đề đã được giải quyết. Chương trình này được chia nhỏ thành các giai đoạn và bạn cần điều chỉnh nó sao cho phù hợp với bản thân, dựa vào các xét nghiệm hiện tại.

7. Thuốc men là món tráng miệng, không phải là món chính. Phương thức ReCODE được xem là nền tảng để bổ sung thêm các loại thuốc cụ thể. Uống một loại thuốc đơn lẻ mà không thực hiện cùng chương trình sẽ không giúp giải quyết bệnh một cách tối ưu. Khi đó, bệnh nhân sẽ không thể ngăn chặn hoặc làm ngừng bệnh, và chắc chắn sẽ không phục hồi được sự suy giảm nhận thức. Thuốc có thể là phần quan trọng trong các công cụ điều trị, nhưng nó không phải là lựa chọn điều trị hàng đầu. Đối với những bệnh nhân mới khởi phát, thuốc thậm chí có thể không cần thiết.

8. Bạn bắt đầu điều trị càng sớm, cơ hội hồi phục hoàn toàn càng lớn. Khi nghĩ về ung thư, chúng ta nghĩ đến sự đau đớn, cơ thể gầy mòn. Hầu như trong mọi trường hợp, cái chết thường diễn ra tương đối nhanh chóng. Trái lại, Alzheimer là một thần chết đầy lén lút và cám dỗ, chúng ta thường phớt lờ những nhầm lẫn nhỏ và "khoảnh khắc lẩm cẩm" của mình trong nhiều năm, chỉ nhận ra đó chính là biểu hiện bệnh Alzheimer khi đã quá muộn.

Hiện chúng ta có các công cụ chẩn đoán để thấy trước viễn cảnh bị bệnh, sớm hơn nhiều năm trước khi các triệu chứng rõ rệt xuất hiện. Chúng ta cũng có một chương trình điều trị để giải quyết các vấn đề ở giai đoạn sớm, mục đích là để xác định tình trạng sớm nhất có thể, lý tưởng là trong giai đoạn suy giảm nhận thức chủ quan (SCI) hoặc khi bệnh chưa có triệu chứng (có thể kéo dài một hoặc hai thập kỷ), đặc biệt là khi ta đã biết nguy cơ từ tiền sử gia đình, đặc tính di truyền (ví dụ ApoE4) hoặc chỉ số sinh hóa (ví dụ như tiền đái tháo đường). *Điều này có nghĩa là hầu như không ai phải chết do bệnh Alzheimer,* miễn là được chẩn đoán sớm, thực hiện chương trình điều trị toàn diện, tuân thủ tốt, liên tục theo dõi và tối ưu hóa điều trị thường xuyên.

9. Mỗi thành phần trong phác đồ ReCODE đều có những giải pháp thay thế hoặc biện pháp hỗ trợ nếu bạn cần, vì vậy đừng đánh mất niềm tin! Bạn có thể khiến cho tình hình khởi sắc. Một việc làm có ích là cộng tác với một chuyên gia tư vấn sức khỏe hoặc thực hiện phác đồ điều trị theo từng giai đoạn, bắt đầu từ những bước đơn giản nhất. Nhưng xin bạn hãy nhớ rằng, những cố gắng tự thân của bạn đều là điều rất cần thiết đối với tiến triển của đặc điểm sa sút trí tuệ trong bệnh Alzheimer.

Bạn đã hiểu các khái niệm cơ bản, bây giờ hãy xem xét các cách thức cụ thể để ngăn chặn và đảo ngược tiến trình suy giảm nhận thức. Vì các hướng dẫn này cần được cá nhân hóa, cho nên một số phương thức sẽ tùy thuộc vào kết quả xét nghiệm của bạn, trong khi một số khác lại hữu ích cho tất cả mọi người.

Homocystenie

Nếu nồng độ homocysteine của bạn lớn hơn 6 micromol/L, bạn có thể giảm chỉ số này bằng cách uống vitamin B6, B_{12} và folate. Trong một nghiên cứu, chỉ số homocysteine trở về bình thường khi bệnh nhân dùng 20 miligram B6; 0,5 miligram B_{12} và 0,8 miligram folate. Tuy nhiên, vì cơ thể nhiều người trong chúng ta có các cơ chế sinh hóa khiến việc chuyển đổi các vitamin trong thức ăn thành các dạng hoạt chất bị thất bại, tốt nhất là ta nên bổ sung chính dạng hoạt chất của các vitamin này. Do đó, nếu chỉ số homocysteine của bạn cao hơn 6, hãy bắt đầu bằng cách dùng vitamin B6 ở dạng pyridoxal-5-phosphate (P5P), từ 20 đến 50 miligram mỗi ngày; methylco-balamin (methyl-B_{12}) và dạng adenosylcobalamin của B_{12}, tổng cộng 1 miligram mỗi ngày; và methyltetrahydrofolate (dạng methyl-folate) của folate, bắt đầu với 0,8 milligram (và có thể tăng tới ngưỡng 5 miligram) mỗi ngày.

Sau ba tháng, hãy kiểm tra lại chỉ số homocysteine để chắc chắn rằng nó đã thực sự giảm xuống còn thấp hơn hoặc bằng 6 micromol/L. Trong một số ít trường hợp, khi chỉ số chưa giảm xuống mức này, chỉ cần bổ sung 500 miligram glycine betaine (còn được gọi là trimethylglycine, có sẵn ở dạng viên nang) hằng ngày. Tiếp tục xét nghiệm lại homocysteine sau ba tháng. Nếu chỉ số vẫn còn cao, hãy giảm lượng methionine (loại amino acid mà từ đó cơ thể sản xuất ra homocysteine) trong chế độ ăn uống của bạn bằng cách hạn chế tiêu thụ các loại thực phẩm như các loại hạt, thịt bò, thịt cừu, phô mai, gà tây, thịt lợn, cá, động vật có vỏ, đậu nành, trứng, bơ sữa(*) và các loại đậu tròn.

(*) Khi tôi đề cập đến sữa, ý tôi không chỉ là các sản phẩm từ sữa bò mà còn bao gồm những sản phẩm từ sữa cừu và dê.

Sự đề kháng Insulin

Nếu nồng độ insulin lúc đói của bạn vượt mức 4,5 mIU/L, chỉ số HbA1c trên 5,5% hoặc chỉ số đường huyết khi đói lớn hơn 93 mg/dL, có lẽ là bạn đang gặp tình trạng đề kháng insulin, điều được xem là yếu tố chuyển hóa góp phần quan trọng nhất trong sự phát triển và tiến triển của bệnh Alzheimer. Như mô tả ở trên, cơ thể nhiều người trong chúng ta trở nên kháng insulin từ chế độ ăn uống chứa nhiều tinh bột dạng đơn như đường, thực phẩm chế biến sẵn vốn chứa nhiều si-rô từ tinh bột ngô giàu fructose, lối sống căng thẳng trong công việc và cuộc sống gia đình. May mắn thay, có rất nhiều cách để chống lại sự đề kháng insulin này. Giải pháp ở đây là một sự kết hợp hiệu quả của chế độ ăn uống, tập thể dục, ngủ và giảm căng thẳng (chế độ DESS – Diet, Exercise, Sleep, Stress reduction) – đây là những yếu tố quan trọng đối với chức năng nhận thức lành mạnh. Bạn có thể xem chúng như "vận mệnh" của mình, kết hợp cùng các thực phẩm bổ sung đơn giản và cuối cùng là thuốc men. Hãy bắt đầu bàn về chế độ ăn uống, một thành phần tối quan trọng đến kinh ngạc trong toàn bộ chương trình giúp phục hồi chức năng nhận thức.

Tại sao thực phẩm lại quan trọng đối với chức năng não bộ? Khi còn thiếu niên, tôi cảm thấy cơ thể vẫn ổn sau khi ăn bánh hamburger phô mai và khoai tây chiên – vậy tại sao không tiếp tục ăn thứ mà tôi đang thích ăn cơ chứ? Đây là lý do. Một trong những khả năng thú vị của cơ thể chúng ta là chuyển đổi giữa các phương thức thích hợp cho một hoạt động nhất định, ví dụ sự tỉnh thức và giấc ngủ. Giấc ngủ tốt cho việc phục hồi và nạp năng lượng, nhưng trạng thái thức tỉnh thì tốt hơn nhiều khi ta cần vận động (như chơi bóng rổ). Tương tự, cơ thể có sự chuyển đổi cơ bản giữa việc sử dụng đường và chất béo như nguồn năng lượng chính của não bộ.

Cơ thể của tổ tiên của chúng ta quen đốt cháy mỡ vào mùa săn bắn thuận lợi, khi nguồn cung cấp thịt dồi dào. Trái lại, cơ thể họ chuyển sang đốt cháy đường khi đến mùa trái cây chín vào mùa thu và khi họ hái lượm được các loại thực vật, nấm. Khả năng chuyển đổi qua lại được gọi là sự linh hoạt trong chuyển hóa.

Bây giờ, hãy tưởng tượng bạn bị mắc kẹt trong một trạng thái không thể ngủ cũng không thể thức: bạn sẽ không nhận được lợi ích đầy đủ của mỗi trạng thái này. Bạn chắc chắn sẽ không thể

chơi bóng rổ xuất thần, nhưng bạn cũng sẽ không phục hồi và nạp lại năng lượng như khi bạn được ngủ thực sự. Đó là những gì xảy ra khi tính linh hoạt trong chuyển hóa bị tổn thương, một tình trạng thực sự rất phổ biến ở những người có sự đề kháng insulin, và do vậy tình trạng này diễn ra ở hầu hết mọi bệnh nhân Alzheimer. Các tế bào của bạn không thể chuyển hóa tối ưu carbohydrate cũng như chất béo.

Khôi phục lại "sự nhạy cảm insulin và tính linh hoạt chuyển hóa" có ý nghĩa quan trọng đối với việc sản xuất các yếu tố biến dưỡng, đáp ứng với tác động biến dưỡng của insulin, giảm quá trình viêm, giảm béo phì và sự dự trữ mỡ, cải thiện sức khỏe tim mạch, tối ưu hóa đáp ứng của hormone – thể dịch và do đó tăng cường chức năng nhận thức. Đó là lý do bánh hamburger phô mai và khoai tây chiên được liệt vào danh sách tác nhân gây sa sút trí tuệ. Bạn chỉ nên ăn rất ít các loại thức ăn này, nếu không muốn nói là từ bỏ hẳn. Dưới đây là chi tiết về chế độ ăn tối ưu.

Chế độ ăn chống lại bệnh Alzheimer: Ketoflex 12/3

Không ai trong chúng ta muốn ăn theo một chế độ dở tệ hay nhàm chán. May thay, luôn có những chế độ ăn vừa ngon vừa toàn diện, giúp ngăn chặn và phục hồi chứng suy giảm nhận thức. Tôi sẽ tập trung vào những ý liên quan nhiều nhất tới nhận thức. Như bạn sẽ thấy, bạn có thể thực hiện các nguyên tắc này dù bạn là người ăn chay hay ăn mặn, và luôn nhận được những lợi ích tương đồng.

1. Phần quan trọng nhất của Ketoflex 12/3 liên quan đến ketosis (tăng ketone máu). Đây là quá trình gan sản xuất các chất hóa học đặc biệt gọi là thể ketone (bao gồm các dạng acetoacetate, beta-hydroxybutyrate và acetone) bằng cách thoái giáng chất béo. Điều này xảy ra khi bạn ăn ít carbohydrate, vốn là nguồn năng lượng chính của cơ thể. Hóa ra, tình trạng ketosis nhẹ của cơ thể là điều kiện tối ưu đối với chức năng nhận thức: chất beta-hydroxybutyrate làm tăng việc sản xuất các phân tử hỗ trợ tế bào thần kinh và tiếp hợp thần kinh BDNF (brain- derived neurotrophic factor, yếu tố biến dưỡng thần kinh có nguồn gốc từ não), cùng với các tác dụng khác.

Để thúc đẩy trạng thái ketosis, bạn cần kết hợp chế độ ăn ít carbohydrate (hạn chế các loại carbohydrate đơn như đường, bánh mì, khoai tây trắng, gạo trắng, nước giải khát, thức uống có cồn, kẹo, bánh ngọt và các thức ăn chế biến sẵn), tập thể dục vừa phải (ít nhất 150 phút đi bộ nhanh mỗi tuần hoặc môn thể thao

có cường độ vận động mạnh hơn) và nhịn ăn ít nhất 12 giờ giữa bữa ăn cuối buổi tối và bữa ăn đầu tiên sáng hôm sau.

Việc tiêu thụ các chất béo như các loại dầu triglyceride chuỗi trung bình (MCT oil) hoặc các chất béo không bão hòa (dầu ô liu, trái bơ hoặc các loại hạt) cũng thúc đẩy tình trạng ketosis nhẹ. Những việc này sẽ thay đổi quá trình trao đổi chất từ đốt cháy carbohydrate và đề kháng insulin, thúc đẩy bệnh Alzheimer; chuyển sang đốt cháy chất béo và tăng nhạy cảm insulin, giúp ngăn chặn căn bệnh này. Bạn hãy nhớ rằng: khi trao đổi chất cải thiện, chức năng nhận thức cũng vậy!

Khi bạn chuyển đốt cháy năng lượng chủ yếu từ carbohydrate thành đốt cháy chủ yếu từ chất béo, bạn có thể thèm ngọt và có cảm giác yếu mệt. Khi đó, việc bổ sung dầu triglyceride chuỗi vừa (MCT, medium-chain triglyceride oil) cho cơ thể dưới dạng viên nang (chứa 1 gram dầu MCT) hoặc dạng lỏng (1 muỗng cà phê đầy) có thể mang lại tác dụng hữu ích. Một lựa chọn khác là dầu dừa, vốn có dạng đặc, với liều dùng dao động từ 1 muỗng cà phê đến 1 muỗng canh, 3 lần/ ngày. Dùng dầu dừa quá nhiều và trong thời gian quá sít có thể gây tiêu chảy, vì vậy tốt nhất bạn nên bắt đầu bằng 1 muỗng cà phê rồi sau đó mới tăng dần lên 1 muỗng canh.

Khi đi cùng với chế độ ăn kiêng, ít carbohydrate và tập thể dục, cả dầu ô liu và dầu dừa sẽ tạo ra tình trạng ketosis nhẹ. Nhưng cả hai cũng có những mặt hạn chế đối với những người mang gen ApoE4, tôi sẽ thảo luận chi tiết hơn ở phía dưới. Vậy nên, nếu bạn có gen ApoE4, hãy xem dầu dừa và dầu MCT như là những giải pháp tạm thời giúp bạn dễ dàng chuyển sang cách đốt cháy năng lượng từ mỡ.

Vì ketosis là thành phần thiết yếu của toàn bộ chương trình, bạn có thể mua một thiết bị đo ketone để định lượng chất beta-hydroxybutyrate (xem thêm Phụ lục B) trên mạng (Các chất ketone cũng có thể được đo lường trong nước tiểu, nhưng ít chính xác hơn; hoặc có thể đo bằng xét nghiệm ketone trong hơi thở). Mục tiêu là lượng beta-hydroxybutyrate nằm trong khoảng 0,5 mM đến 4 mM.

2. Chữ "flex" trong tên gọi Ketoflex 12/3 đến từ một chế độ ăn có tên là flexitarian. Đó là chế độ ăn chủ yếu dựa trên thực vật, chú trọng vào rau quả, đặc biệt là các loại rau không chứa tinh bột. Tốt nhất là bao gồm cả hai loại rau chưa nấu chín như các loại xà lách và rau nấu chín, sao cho phối hợp rau củ quả nhiều sắc màu

nhất có thể, từ xanh đậm cho đến vàng và cam.

Một số loại cá, gia cầm và thịt khá tốt cho sức khỏe, nhưng hãy nhớ rằng thịt là thực phẩm phụ, không phải là nguyên liệu chính. Lý tưởng nhất, bạn nên giới hạn mức tiêu thụ thịt chỉ độ 100 gram mỗi ngày. Có một nguyên tắc chung là cứ mỗi kilogram trọng lượng cơ thể, bạn cần tiêu thụ 1 gram protein mỗi ngày. Ví dụ, nếu bạn có cân nặng 70 kg, bạn nên tiêu thụ khoảng 70 gram protein mỗi ngày.

Mỗi 100 gram cá chứa khoảng 20 gram protein. Điều gì xảy ra nếu chúng ta ăn nhiều hơn một gram protein cho mỗi kilogram trọng lượng cơ thể mình? Về mặt hóa sinh, có một quá trình chuyển đổi protein thành carbohydrate. Điều này có thể góp phần vào chính sự đề kháng insulin mà chúng tôi đang cố gắng để thay đổi. Hơn nữa, số lượng không phải là nguyên tắc quan trọng duy nhất, chất lượng cũng là một điều cần cân nhắc: việc chọn lựa loại cá hoặc thịt cũng quan trọng, như tôi sẽ trình bày chi tiết bên dưới.

3. Con số 12/3 trong cái tên Ketoflex 12/3 đề cập đến khoảng thời gian nhịn ăn. Nhịn ăn là một cách hiệu quả cao để gây ra hiện tượng ketosis, giúp cải thiện độ nhạy cảm với insulin và do đó tăng cường sức khỏe nhận thức. Số 12 đề cập đến 12 giờ giữa cuối bữa ăn tối và bữa ăn/bữa điểm tâm đầu tiên của ngày hôm sau. Những người có kiểu gen ApoE4 nên nhắm đến mục tiêu nhịn đói liên tục từ 14 đến 16 giờ, một việc nghe có vẻ khắc nghiệt so với khả năng thực hiện trong thực tế: nếu bạn kết thúc bữa tối lúc 8 giờ, bạn nên chờ đến ít nhất là 10 giờ sáng hôm sau mới ăn sáng.

Tầm 3 tiếng là thời gian tối thiểu giữa giờ ăn cuối cùng vào buổi tối và giờ đi ngủ. Vì vậy, nếu bạn thường đi ngủ lúc 11 giờ đêm thì bạn nên kết thúc bữa tối trước 8 giờ và tránh ăn vặt sau đó. Điều này sẽ giữ cho mức insulin của bạn khỏi tăng vọt trước giờ đi ngủ – không chỉ góp phần gây đề kháng insulin mà còn ức chế sự sản sinh chất melatonin và hormone tăng trưởng (có tác dụng hỗ trợ giấc ngủ và hệ miễn dịch), cũng như các quá trình tái tạo của cơ thể.

Một lợi ích to lớn khác của việc nhịn ăn trong 12 đến 16 tiếng liên tục là giúp thúc đẩy hiện tượng tự tiêu. Trong đó, các tế bào (bao gồm cả các tế bào não) tái chế các thành phần trong tế bào, phá hủy các protein và ty thể bị hư hại – điều này tốt cho sự thay mới của cơ thể. Việc nhịn đói còn làm cạn kiệt các kho dự trữ glycogen của gan, một dạng lưu trữ glucose, điều này cũng có lợi vì nó giúp

đẩy cơ thể vào tình trạng ketosis.

Cuối cùng, nhịn ăn còn có khả năng kích hoạt quá trình ketosis. Tốt nhất là cuối mỗi khoảng thời gian nhịn ăn, bạn nên uống một cốc nước (không đá) có pha thêm một ít chanh, dùng như một loại đồ uống giải độc (Chanh giúp giải độc bằng nhiều cơ chế khác nhau, chẳng hạn như kích thích gan làm việc và cung cấp vitamin C).

4. Ketoflex 12/3 giúp bạn ngăn chặn hiện tượng rò ruột và tối ưu hóa hệ vi khuẩn đường ruột có lợi. Đối với hầu hết mọi người, điều này có nghĩa là tránh thực phẩm chứa gluten, sữa và các thực phẩm khác – những thứ khiến bạn bị nhạy cảm, những thứ có thể góp phần làm đường ruột rò rỉ và gây ra quá trình viêm. Một khi ruột của bạn đã lành lặn, bạn cần tối ưu hóa hệ vi sinh vật bằng cách sử dụng các probiotic (lợi khuẩn) và prebiotic (chất xơ hỗ trợ cho các lợi khuẩn).

Bây giờ bạn đã biết nguyên tắc đằng sau Ketoflex 12/3, phần dưới đây là các thông tin cụ thể:

1. Tạo ra thói quen dùng các thực phẩm với chỉ số đường thấp hơn 35 trong chế độ ăn của bạn. Chúng sẽ không làm tăng glucose máu, nhờ vậy cơ thể không cần tiết ra lượng insulin đáng kể. Bạn có thể tìm thấy danh sách các chỉ số đường huyết cho các loại thực phẩm khác nhau tại đây: http://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/glycemic-index-and-glycemic-load-for-100-foods2.

Đa số chế độ ăn của bạn nên bao gồm các loại rau: hữu cơ ("Dirty Dozen & Clean 15" là một trang web hướng dẫn chọn lựa theo mức độ ưu tiên: http://www.fullyraw.com/dirty-dozen-clean-15), theo mùa, trồng tại địa phương và không thuộc nhóm biến đổi gen (non-GMO, non-genetically modified).

2. Tránh các loại nước ép trái cây và ưu tiên dùng trái cây nguyên quả (có bao gồm chất xơ). Sinh tố trái cây tốt, nhưng đừng làm chúng quá ngọt (góp phần tăng sự đề kháng insulin). Để cắt giảm lượng đường tiêu thụ, bạn có thể bổ sung rau như cải xoăn hoặc cải chân vịt. Vì các loại trái cây nhiệt đới như xoài và đu đủ có chỉ số đường huyết rất cao, bạn nên lựa chọn những loại trái cây có chỉ số đường huyết thấp hơn như các loại dâu (berries).

Các loại trái cây tốt nhất là dâu rừng nhiều màu, các loại chanh, cà chua và trái bơ (vâng, cà chua và bơ đều được xem là trái cây). Bởi

vì trái cây nguyên quả (không phải nước ép trái cây) vẫn có mật độ dinh dưỡng và chất xơ cao, chúng có thể được sử dụng làm món tráng miệng vào cuối bữa ăn có chứa chất béo. Từ xa xưa, trái cây đã được dùng vào cuối mùa hè để tích lũy mỡ cho mùa đông. Nên tránh các loại trái cây nhiệt đới vì chúng có chỉ số đường cao.

3. Tránh "Tam giác Berfooda"(*). Tôi biết là hơi cổ lỗ sĩ, nhưng bằng việc dùng phép so sánh với tam giác Bermuda, nơi tử địa nguy hiểm cho tàu thuyền và máy bay, tôi muốn cho bạn biết "tam giác Berfooda" – ý chỉ một bộ ba thực phẩm gây hại đáng kể, gồm: carbohydrate đơn, chất béo bão hòa và việc thiếu chất xơ (cả hòa tan lẫn không hòa tan). Ví dụ kinh điển là chiếc hamburger phô mai, bịch khoai tây chiên hoặc chai nước giải khát.

Việc ăn thiếu chất xơ làm cơ thể hấp thu nhiều carbohydrate hơn, kích thích quá trình viêm và làm tăng nồng độ insulin. Do đó, nếu bạn dự định ăn carbohydrate, trước tiên hãy ăn cải xoăn (hoặc một nguồn chất xơ khác) nhé! Ăn thực phẩm giàu chất xơ là một cách rất tốt để giảm lượng đường trong máu – sự hấp thu carbohydrate bị hạn chế và hệ vi sinh vật tối ưu được hỗ trợ.

Đối với chất béo bão hòa, như đã nói ở trên, chúng là thực phẩm rất phù hợp, giúp tạo ra tình trạng ketosis, nhưng khi chúng được kết hợp với các loại carbohydrate đơn và một chế độ ăn thiếu chất xơ, đó chính là cơn bão hoàn hảo gây ra bệnh tim mạch, sự đề kháng insulin và chứng sa sút trí tuệ.

4. Tránh thực phẩm chứa gluten và các sản phẩm từ sữa càng nhiều càng tốt. Mặc dù chỉ 5% dân số Hoa Kỳ bị nhạy cảm đáng kể với gluten, chẳng hạn như sự nhạy cảm dẫn đến bệnh celiac; nhưng gluten vẫn có thể phá hủy lớp niêm mạc ruột của hầu hết chúng ta, dẫn đến hiện tượng rò rỉ đường ruột, gây viêm mãn tính cùng với các vấn đề khác. Về phần sữa, nhiều người trong chúng ta có thể "xử lý" tình trạng viêm mà nó gây ra (và, sau tất cả, còn món nào khoái khẩu hơn pizza?). Nhưng hiện tượng ruột bị rò rỉ và viêm là hai trong ba mươi sáu lỗ trên mái nhà mà chúng ta muốn vá – chính là hai trong số các yếu tố tác động đến cán cân giữa bảo tồn và phá hủy synapse về sau. Chúng tôi không muốn chừa lại một lỗ hổng nào chưa được vá. Xét nghiệm Cyrex Aray 3 có thể giúp phát hiện bạn có tình trạng nhạy cảm gluten hay không. Khi bạn tìm các thực phẩm thay thế không chứa gluten, bạn chỉ cần thận trọng không lựa chọn bất cứ thực phẩm nào chứa bột gạo hoặc các thành phần khác có chỉ số đường cao. Bạn chắc chắn sẽ không muốn đánh đổi việc tránh khỏi bệnh rò ruột bằng cách lãnh bệnh đái tháo đường vào người.

5. Giảm độc tố bằng cách ăn những loại thực vật chuyên biệt có tác dụng giải độc. Nhắc đến độc tố, ý tôi là hàng trăm loại độc tố chúng ta phải tiếp xúc hằng ngày, từ kim loại nặng cho đến các tác nhân gây rối loạn nội tiết như BpA (bisphenol A), rồi các độc chất sinh học như trichothecennes. Quá trình diễn ra như sau, các phân tử trong một số thực vật ăn được sử dụng nhiều cơ chế để cô lập và loại bỏ độc tố khỏi các cơ quan thông qua nước tiểu, mồ hôi và phân. Những loại cây giúp giải độc này bao gồm rau mùi, rau họ cải (súp lơ, bông cải xanh, nhiều loại cải bắp, cải xoăn, củ cải, cải Brussels, củ cải, cải xoong, su hào, củ cải Thụy Điển, rau cải lông, riềng, maca, rapini, củ cải trắng, wasabi, cải chíp), trái bơ, atisô, củ cải đường, bồ công anh, tỏi, gừng, bưởi, chanh, dầu ô liu và rong biển.

6. Nên đưa các chất béo có lợi cho sức khỏe vào chế độ ăn của bạn, chẳng hạn như các chất béo từ trái bơ, các loại đậu, hạt, dầu ô liu, dầu MCT. Một hướng tiếp cận đã sử dụng thành công bởi một vài thành viên của trang mạng ApoE4.info là sử dụng dầu MCT cho đến khi cơ thể bạn phục hồi sự nhạy cảm insulin. Kế đến, bởi vì dầu MCT là chất béo bão hòa, nó nằm trong danh sách nên hạn chế ăn đối với những người có ApoE4. Bạn nên chuyển sang các a-xít béo không bão hòa như dầu ô liu và các dầu ép lạnh khác, hoặc các chất béo không bão hòa đơn như dầu trong các loại hạt.

7. Tránh tất cả các loại thức phẩm chế biến sẵn. Một quy tắc đơn giản là thành phần nào được liệt kê trên bao bì nghĩa là thành phần đó đã được xử lý. Một cây bút chuyên viết về thực phẩm Michael Pollan đã chỉ ra rằng, nếu như bà của bạn không nhận ra một loại thực phẩm nào đó, có lẽ bạn không nên ăn chúng. Việc chế biến đã phá hủy nhiều phân tử, từ si-rô ngô giàu fructose thành phẩm nhuộm gây ung thư hoặc thành chất độc cho hệ thần kinh như acrylamide. Khi dùng hoa quả hữu cơ, tươi sạch có nguồn gốc rõ ràng tại địa phương, bạn sẽ tránh được những độc chất này.

8. Cá thì còn tùy. Chế độ ăn Ketoflex 12/3 có cả ưu và nhược điểm. Về mặt tích cực, cá là nguồn dồi dào chất béo omega-3 và các hợp chất có lợi khác, chẳng hạn như protein. Về mặt tiêu cực, một số loại cá chứa mức thủy ngân cao và các độc chất khác.

Bạn hãy tránh các loài cá lớn, sống lâu như cá mập, cá kiếm và cá ngừ, vì đây là những loài có thủy ngân cao nhất. Hãy ưu tiên các loại cá hồi, cá thu, cá cơm, cá mòi, cá trích (SMASH – Salmon, Mackerel, Anchovy, Sardine, Herring). Những loại cá không nuôi thả mà được đánh bắt tự nhiên có tỷ lệ omega-3/ omega-6 tốt hơn

và ít độc chất hơn.

9. Thịt là một thực phẩm điểm xuyết, không phải là món chính. Đàn ông cần 50 đến 70 gram protein mỗi ngày và phụ nữ cần khoảng 40 đến 60 gram (như đã nói ở trên, một gram protein trên mỗi kilogam trọng lượng đã là khá nhiều, trên thực tế, một số người muốn giảm xuống 0,8 gram cho mỗi kilogam). Ăn vào số lượng nhiều hơn mức này có thể góp phần tăng gánh nặng carbohydrate cho cơ thể chúng ta bởi một quá trình gọi là chuyển hóa amine.

Hãy nhớ rằng, bạn có thể thu nạp protein từ các loại thức ăn khác ngoài thịt như là đậu cô-ve, đậu nành, trứng và các loại hạt. Nếu bạn ăn thịt, hãy cố gắng ăn loại thịt bò nuôi bằng cỏ hay gà nuôi tự nhiên, bởi vì các loại thịt này bảo tồn được tỷ lệ omega-3 (kháng viêm)/omega-6 (tiền viêm) cao, nhờ vậy giảm đặc tính gây viêm của thịt. Hãy ăn một lượng nhỏ (khoảng 50 đến 85 gram – tương đương số lượng của một thứ "gia vị" – vào vài bữa tối mỗi tuần). Tương tự, bạn nên ăn trứng từ gà được chăn nuôi tự nhiên, không phải nuôi công nghiệp, để bảo đảm duy trì tỷ lệ omega-3/omega-6 lành mạnh.

10. Nên bổ sung probiotic và prebiotic vào chế độ ăn. Sau khi giúp đường ruột lành lặn (tôi sẽ đề cập thêm dưới đây), bạn cần tối ưu hóa lượng vi khuẩn có lợi, bao gồm việc bổ sung men vi sinh (probiotic) cùng với các sản phẩm cung cấp thức ăn cho vi khuẩn (prebiotic). Bạn có thể bổ sung cả hai chế phẩm probiotic và prebiotic ở dạng viên uống, nhưng tốt hơn vẫn là từ các nguồn thực phẩm.

Đối với men vi sinh, chúng có mặt trong các loại thực phẩm lên men như kim chi, dưa cải bắp, dưa chua, súp miso và kombucha. Sữa chua cũng chứa lợi khuẩn, nhưng vì nó cũng có đường (cả đường có sẵn trong sữa dưới dạng lactose và đường thêm vào) và dĩ nhiên cũng là một sản phẩm chứa sữa, do đó tốt nhất là nên tránh dùng.

Việc thêm vào chế độ ăn uống của bạn một loại men có tên là *Saccharomyces boulardi* thường có lợi, vì nó có chức năng như một lợi khuẩn, đặc biệt là khi bạn bị tiêu chảy. Thay vì phá hủy hệ vi khuẩn này (ví dụ: uống thuốc kháng sinh), chúng tôi muốn tối ưu hóa hệ vi sinh vật thường trú của cơ thể – trong ruột, trên da, trong các xoang và những nơi khác. *Saccharomyces boulardi* có sẵn ở dạng viên nang hoặc bột, đặc biệt hữu ích nếu đường ruột đang có một chủng nấm men khác, chẳng hạn như *Candida* – đó là một

thành tố của tình trạng loạn khuẩn ruột, dẫn đến các triệu chứng như đầy hơi và đau dạ dày. Tương tự, bất cứ khi nào bạn phải điều trị bằng thuốc kháng sinh, sau đó hãy bổ sung probiotic và prebiotic để tái tạo hệ vi sinh đường ruột của bạn.

Đối với prebiotic, ý tưởng rất đơn giản: chọn thức ăn phù hợp cho vi khuẩn mà bạn muốn hỗ trợ (như Lactobacillus và Bifidobacterium), tránh các loại thực phẩm kích thích những vi khuẩn mà bạn không muốn chúng sinh sôi (chẳng hạn như một số con thuộc nhóm Firmicutes, trong đó có liên quan đến các bệnh mãn tính như đái tháo đường, bệnh viêm ruột và hội chứng chuyển hóa). Thực phẩm prebiotic bao gồm jicama, hành tây, tỏi, tỏi tây sống, atisô thô của Jerusalem và bồ công anh xanh.

11. Các enzym tiêu hóa rất hữu ích. Nếu bạn theo chương trình Ketoflex 12/3 và ăn một chế độ ăn chủ yếu dựa vào thực vật, nhiều khả năng là bạn sẽ không bị chứng trào ngược a-xít. Nhưng nếu các kết quả xét nghiệm của bạn thể hiện tình trạng viêm, nếu bạn bị căng thẳng kéo dài, nếu bạn đã giảm tiết a-xít dạ dày hoặc lớn hơn 50 tuổi, bạn có thể bổ sung men tiêu hóa bằng đường uống – thường có sẵn ở dạng viên nang – giữa các bữa ăn. Việc bổ sung các men tiêu hóa khi chuyển từ chế độ ăn giàu carbohydrate sang chế độ ăn giàu chất béo cũng rất có lợi, vì những men này giúp bạn chuyển hóa chất béo.

12. Tối ưu hóa dinh dưỡng và bảo vệ chức năng nhận thức với thực phẩm chức năng. Trừ khi kết quả xét nghiệm của bạn đã đạt mức tối ưu cho mỗi thông số, còn không tôi muốn đưa ra khuyến nghị hàng ngày cho những người bị suy giảm nhận thức hoặc có nguy cơ suy giảm nhận thức như sau:

◆ Vitamin B1: 50 mg (như đã nói ở trên, vitamin B1 rất quan trọng cho sự hình thành trí nhớ).

◆ Axit pantothenic: 100-200 mg (đặc biệt nếu bạn gặp vấn đề về sự tập trung, sự tỉnh táo).

◆ Phối hợp B6/B_{12}/folate như mô tả ở trên cho những người có mức homocysteine trên 6.

◆ Vitamin C: 1 g, đối với những người có mức vitamin C dưới mức tối ưu hoặc có tỷ lệ đồng:kẽm lớn hơn 1:2.

◆ Vitamin D, khởi đầu với 2.500 IU mỗi ngày (hoặc sử dụng quy tắc nhân 100 như đã được mô tả trước đó), cho đến khi nồng độ huyết thanh đạt từ 50 đến 80.

◆ Vitamin E dạng tocopherols hỗn hợp và tocotrienols 400-800 IU, đối với những người có nồng độ vitamin E dưới 13.

◆ Vitamin K2 dạng MK7: 100 mcg, đối với những người dùng vitamin D.

◆ Resveratrol: 100 mg, cho tất cả mọi người.

◆ Nicotinamide riboside: 100 mg, cho tất cả mọi người.

◆ Citicoline: 250 mg hai lần mỗi ngày, để hỗ trợ tăng trưởng và duy trì synapse.

◆ ALCAR (acetyl-L-carnitine): 500 mg, để tăng nồng độ yếu tố tăng trưởng thần kinh, đặc biệt là đối với những người có bất liên quan nào với bệnh Alzheimer tuýp 2.

◆ Ubiquinol: 100 mg, để hỗ trợ chức năng ty thể cho tất cả mọi người.

◆ Polyquinoline quinone (PQQ): 10 đến 20 mg, để tăng số lượng ty thể cho tất mọi người.

◆ A-xít béo omega-3 (tôi sẽ nói nhiều hơn ở phần dưới đây về tình trạng viêm).

◆ Chiết xuất trái cà phê nguyên chất (Whole Coffee Fruit Extract – WCFE): 100 mg một hoặc hai lần mỗi ngày trong ba tháng, sau đó giảm dần mỗi tháng một cách chậm rãi. Điều này làm tăng BDNF (yếu tố biến dưỡng thần kinh có nguồn gốc từ não) và đặc biệt quan trọng đối với những người có bệnh Alzheimer tuýp 2 (thể teo).

13. Các loại thảo mộc nhất định giúp hỗ trợ chức năng tiếp hợp thần kinh. Tôi khuyên dùng những loại sau đây mỗi ngày, chúng có thể có sẵn ở dạng chiết xuất đóng gói hoặc đơn thuần là các cây thảo mộc, trừ khi có chỉ định khác:

◆ Ashwagandha: 500 mg, hai lần mỗi ngày sau các bữa ăn. Loại này giúp giảm amyloid, cũng như giải quyết tình trạng stress.

◆ Bacopa monnieri: 250 mg, hai lần mỗi ngày sau các bữa ăn, để cải thiện chức năng hệ thần kinh cholinergic, một trong những hệ thống dẫn truyền thần kinh chính của não (ashwagandha và bacopa cũng có sẵn dưới dạng thuốc nhỏ mũi gọi là Nasya Karma; nếu bạn thích dùng loại này hơn viên nang thì nhỏ 3 giọt vào mỗi

lỗ mũi mỗi ngày).

◆ Gotu kola: 500 mg, hai lần mỗi ngày sau các bữa ăn, để tăng sự tập trung và tỉnh táo.

◆ Hericium erinaceus (nấm hầu thủ): 500 mg, một hoặc hai lần mỗi ngày, để tăng yếu tố tăng trưởng thần kinh, đặc biệt là cho những người bệnh Alzheimer tuýp 2.

◆ Rhodiola: 200 mg, một lần hoặc hai lần mỗi ngày, cho những người hay lo âu và căng thẳng.

◆ Shankhpushpi (cũng viết là shankhapushpi hoặc tên khác là skullcap), dùng 2-3 muỗng cà phê hoặc 2 viên mỗi ngày, để tăng cường sự tạo phân nhánh của tế bào thần kinh trong vùng hải mã.

◆ Đối với những người mắc bệnh Alzheimer, MCI hoặc SCI tuýp 3 (nhiễm độc), tinospora cordifolia (guduchi) rất hữu ích cho việc tăng cường hỗ trợ hệ miễn dịch. Nó được dùng với liều 300 mg sau bữa ăn, hai hoặc ba lần mỗi ngày. Cùng với việc tăng cường hỗ trợ miễn dịch, những người mắc Alzheimer tuýp 3 có thể xem xét dùng guggul, chất giúp loại bỏ độc tố trong ruột (tương đối giống than hoạt tính). Chất này thường được dùng dưới dạng viên nang chiết xuất guggul, 350 hoặc 750 mg mỗi ngày.

◆ Đối với những người mắc bệnh Alzheimer, MCI, hoặc SCI tuýp 1 (viêm) hoặc có các triệu chứng đường ruột, triphala – một sự kết hợp giữa các chất amalaki, haritaki và bibhitaki – có lợi ích giảm viêm. Tốt nhất là nên uống hoặc một viên nang hoặc bằng cách pha trà từ bột, uống lúc dạ dày trống.

14. Tránh làm hỏng thực phẩm khi nấu. Mục đích của việc nấu ăn là để có thức ăn ngon, đồng thời giảm thiểu sự mất mát chất dinh dưỡng và sản sinh các sản phẩm cuối cùng của quá trình glycation (gọi tắt là AGEs, advanced glycation end products). AGE là các chất nhóm glycotoxin được tạo ra bởi phản ứng giữa phân tử đường và protein hoặc chất béo. Nồng độ cao chất này tạo ra stress oxy hóa, hiện tượng viêm và nhiều bệnh lý mà chúng ta thường thấy như bệnh đái tháo đường và các bệnh mãn tính khác.

Sử dụng hơi nước để chế biến thực phẩm (hấp, luộc, chần,...), nấu nhanh hơn với nhiệt độ thấp hơn, sử dụng thực phẩm có tính a-xít như chanh, giấm và chọn lựa thức ăn (rau sống không có AGEs, động vật tươi sống có AGEs) là phương pháp giúp giảm lượng AGE. Nướng, xào, rang và chiên sẽ sản sinh AGEs.

Bạn sẽ làm gì nếu bạn đang theo chế độ ăn Ketoflex 12/3 và tập thể dục, nhưng insulin lúc đói của bạn vẫn còn trên 4,5; hemoglobin A1c vẫn còn trên 5,5%; hoặc đường huyết đói của bạn vẫn còn trên 90? Không sao cả, một số loại thực phẩm chức năng không cần kê đơn được chế tạo nhằm vào từng mục tiêu cụ thể đó. Bạn chỉ nên uống thêm từng loại một, sau đó theo dõi để xác định hiệu quả của việc kiểm soát glucose máu và độ nhạy insulin. Ví dụ:

◆ Độ nhạy insulin bị ảnh hưởng bởi nồng độ kẽm, vì vậy nếu nồng độ kẽm của bạn dưới 100, hãy thử dùng 20 mg đến 50 mg kẽm picolinate hàng ngày, sau đó kiểm tra lại đường huyết sau hai tháng.

◆ Chỉ số hemoglobin A1c cao phản ánh sự kiểm soát đường huyết kém, điều này bị ảnh hưởng bởi nồng độ magnesium thấp. Nếu chỉ số magnesium trong hồng cầu của bạn thấp hơn 5,2, hãy thử magnesium glycinate (500 mg mỗi ngày) hoặc magnesium threonate (2 g mỗi ngày).

◆ Quế là một thành phần tuyệt vời giúp cải thiện việc kiểm soát đường huyết. Bạn chỉ cần ¼ thìa cà phê mỗi ngày, rắc lên thực phẩm, hoặc bạn có thể dễ dàng uống viên nang hàm lượng 1 gram. Quế còn giúp cải thiện các chỉ số mỡ máu ở những người có bệnh đái tháo đường loại 2[3].

◆ Axit alpha-lipoic là một chất chống oxy hóa. Hầu hết mọi người sử dụng 60 mg đến 100 mg mỗi ngày.

◆ Chromium picolinate có thể làm giảm lượng đường trong máu, liều dùng thông thường là 400 microgram đến 1 mg mỗi ngày.

◆ Berberine làm giảm lượng đường trong máu, liều dùng thường từ 300 đến 500 miligram x 3 lần mỗi ngày.

◆ Bác sĩ của bạn cũng có thể kê toa thuốc metformin để giảm đường huyết.

Những ưu điểm của việc tập thể dục thường xuyên

Bạn đã từng nghe điều này chưa? Ngồi yên một chỗ là một dạng hút thuốc lá mới! Chúng ta sống mỗi ngày của cuộc đời mình bằng cách ngồi trước máy tính, ngồi trong lớp, ngồi xem phim, ngồi trong xe hơi, ngồi trong các cuộc họp, ngồi trên ghế sofa xem truyền hình hoặc chơi trò chơi trên điện thoại. Chúng ta đang ngồi cho đến chết! Nghiên cứu đã chỉ ra rằng, việc ngồi như vậy

rất bất lợi đối với sức khỏe về mặt nhận thức và thể chất (đặc biệt là tim mạch). Những lợi ích liên quan của việc vận động đối với nhận thức là:

1. Giảm sự đề kháng insulin. Như bạn đã biết, đây là một thành phần chính trong bệnh Alzheimer.

2. Đẩy tới tình trạng ketosis, làm tăng sản xuất phân tử hỗ trợ thần kinh BDNF.

3. Tăng kích thước của vùng hải mã, một vùng có vai trò quan trọng đối với trí nhớ và cũng là vùng não bị teo trong bệnh Alzheimer.

4. Cải thiện chức năng mạch máu, điều này là rất quan trọng cho sự khỏe mạnh của các synapse và tế bào thần kinh.

5. Giảm căng thẳng, một yếu tố kích hoạt sự viêm và thúc đẩy Alzheimer.

6. Cải thiện giấc ngủ, một yếu tố cần thiết khác cho chức năng nhận thức.

7. Tăng sức sống của các tế bào thần kinh mới được tạo ra từ một quá trình ở não gọi là tái tạo thần kinh.

8. Giúp cải thiện tâm trạng.

Vậy bài tập tối ưu cho chức năng nhận thức là gì? Bạn có thể muốn kết hợp các bài tập aerobic, chẳng hạn như chạy bộ, đi bộ, quay tròn, nhảy múa hoặc tập tạ. Lý tưởng là dành thời gian vận động từ 4 hoặc 5 ngày trở lên mỗi tuần, tổng cộng từ 45 đến 60 phút mỗi ngày. Hãy thực hiện chậm rãi, kéo giãn cơ thể và để ý đến các khớp của bạn! Tất nhiên, kèm với tác dụng giảm hiện tượng viêm nằm trong phác đồ, khớp của bạn sẽ hoạt động tốt hơn.

Một số người thích tập cùng với huấn luyện viên và những người khác. Họ có thể chọn một chuyên viên sức khỏe. Trong khi đó, nhiều người lại thích tập thể dục một mình. Chọn cách nào cũng ổn. Nếu bạn gặp khó khăn khi bắt đầu, hãy hỏi huấn luyện viên, các thành viên trong gia đình hoặc bạn bè. Nhờ họ giúp bạn bắt đầu.

Lợi ích hứa hẹn của giấc ngủ, sự phân phối giấc ngủ

Với nhiều người, làm việc muộn xuyên đêm được xem như một

tấm huân chương dũng cảm. Nhiều năm trước, khi còn là bác sĩ thực tập, sau đó là bác sĩ nội trú rồi bác sĩ chuyên khoa thần kinh học, tôi bị thiếu ngủ suốt 5 năm, thường xuyên ở lại làm việc hơn 40 giờ liên tục. Phản ứng của tôi bị chậm lại, sự phán đoán suy giảm, việc học tập và ghi nhớ trở nên khó khăn hơn, lượng adrenaline tăng lên, còn mức độ căng thẳng không bao giờ giảm xuống. Tôi có thể chìm vào giấc ngủ trong nháy mắt, thậm chí là khi đang khám cho bệnh nhân.

Sau khi tôi hoàn thành chương trình bác sĩ nội trú và trải qua một vài tuần "hòa nhập cuộc sống bình thường", tôi cảm thấy đám sương mù bắt đầu tan biến: suy nghĩ của tôi dần trở nên sắc bén trở lại. Vì vậy, để phòng tránh hoặc đảo ngược sự suy giảm nhận thức, một giấc ngủ lý tưởng là điều không thể thiếu.

Tôi từng trao đổi với một nhà thần kinh học hành vi, đồng thời là một chuyên gia về khảo sát và nghiên cứu lâm sàng căn bệnh Alzheimer. Cô nói với tôi rằng, trong số những người bị MCI, một vài bệnh nhân dường như có cải thiện bệnh, trong khi nhiều người khác vẫn tiếp tục tiến triển đến Alzheimer. Đối với cô, đây vẫn còn là một điều bí ẩn. Khi tôi hỏi liệu cô ấy có thấy bất kỳ sự khác biệt nào giữa những người tiếp tục sụt giảm trí nhớ và những người đã cải thiện không, cô suy tư một lúc và đáp: "Những người có giấc ngủ ngon là những người có khuynh hướng cải thiện bệnh".

Hmmm, có lẽ nó không hẳn là một bí ẩn đúng không?

Dưới đây là cách tối ưu hóa giấc ngủ của bạn, nhờ đó cải thiện chức năng não bộ:

1. Nếu kết quả đánh giá của bạn xác định bạn mắc chứng ngưng thở khi ngủ, điều trị chứng này là việc rất quan trọng. Đối với một số người, việc điều trị bằng cách gắn một thiết bị nha khoa đơn giản là đủ hiệu quả rồi. Những người khác có thể cần phải dùng máy thở áp lực dương liên tục (CPAP – continuous positive airway pressure). Dù bằng cách nào, việc đảm bảo quá trình trao đổi oxy và áp lực đường thở khi ngủ là chuyện rất quan trọng, không chỉ đối với chức năng nhận thức mà còn đối với sức khỏe tim mạch, ngăn ngừa trào ngược dạ dày thực quản (GERD) và giảm nguy cơ béo phì, bệnh phổi kèm với các lợi ích khác.

2. Cố gắng ngủ gần tám tiếng mỗi đêm nếu có thể mà không sử dụng thuốc ngủ (thứ có thể tổn hại đến chức năng nhận thức). Não của bạn thường tạo ra melatonin vào ban đêm, nhưng chỉ khi

không gian xung quanh đủ tối – bất kỳ sự tiếp xúc nào với ánh sáng đều cắt nguồn melatonin của bạn. Khi chúng ta già đi, việc sản xuất melanin sẽ giảm. Nhiều người thấy họ ngủ tốt hơn và thức dậy tỉnh táo hơn nếu họ dùng một lượng melatonin tương đương nồng độ sinh lý (nghĩa là số lượng tương đương với sự sản xuất của não bộ) trước giờ ngủ – giá trị này nằm trong khoảng từ 0,3 mg đến 0,5 mg. Nếu bạn cần nhiều hơn mức này, liều dùng có thể lên đến 20 mg. Với liều lượng thích hợp, bạn sẽ thức dậy trong trạng thái tỉnh táo và có thể thấy mình nằm mơ nhiều hơn một chút. Nếu bạn uống liều lượng quá nhiều, bạn có thể ngủ ngon trong vài giờ, nhưng sau đó thức dậy vào giữa đêm và không thể ngủ lại nữa. Trong trường hợp đó, bạn chỉ cần giảm liều lượng xuống. Một ý hay là hãy định kỳ xếp "ngày nghỉ" melatonin (ví dụ, không dùng melatonin một đêm mỗi tuần). Điều này cho phép cơ thể của bạn tiếp tục tự tạo ra melatonin.

Melatonin không phải là thuốc ngủ, vì vậy bạn sẽ không cảm thấy tác dụng an thần thường gặp khi dùng các thuốc nhóm benzodiazepine như Xanax, một loại có liên hệ với nguy cơ suy giảm nhận thức. Khi dùng melatonin, bạn đang tái tạo giấc ngủ sinh lý, trong khi thuốc ngủ chỉ giảm điện thế tế bào và "đánh thuốc mê" não bộ.

Một trong những phàn nàn phổ biến nhất của những người có vấn đề về giấc ngủ, và cũng là một yếu tố góp phần vào sự suy giảm nhận thức hoặc nguy cơ bị suy giảm, là việc thức giấc giữa đêm. Điều này có nhiều nguyên nhân tiềm ẩn, bao gồm mãn kinh và sự mất cân bằng nội tiết tố (đặc biệt là giảm progesterone), trầm cảm, căng thẳng hoặc trào ngược dạ dày thực quản.

Nếu bạn thấy mình bị trằn trọc, cứ vướng vào một ý nghĩ và không thể dứt khỏi việc suy nghĩ hết vấn đề này đến vấn đề khác, bạn có thể dùng tryptophan (Trp) trước khi đi ngủ (500 mg) để giúp xoa dịu đầu óc. Có một cách thay thế là uống 5-hydroxytryptophan (5-HTP, liều lượng 100 mg hoặc 200 mg), bởi vì chất 5-HTP sẽ đi vào mô não dễ dàng hơn Trp. Nếu bạn đang uống một loại thuốc chống trầm cảm nhóm SSRI (chất ức chế serotonin chọn lọc) như Prozac hay Zoloft hay các nhãn hàng cùng loại, bạn nên tránh cả hai loại Trp và 5-HTP.

Sự kết hợp thuốc chống trầm cảm và Trp hoặc 5-HTP có thể dẫn tới hội chứng serotonin, với các dấu hiệu đặc trưng như sốt, kích động, vã mồ hôi và tiêu chảy. Điều này xảy ra khi thuốc chống trầm cảm ngăn cản sự tái hấp thu của chất dẫn truyền thần kinh serotonin từ các synapse, làm tích tụ chất này ở đó và kích thích

các tế bào thần kinh. Đồng thời, việc sản xuất serotonin tăng lên do tăng sự hiện diện tiền chất của nó là tryptophan. "Cơn bão hoàn hảo" này có thể được ví như việc bịt tất cả nắp cống trước khi mây đen vần vũ kéo tới: một sự kết hợp tai hại có thể dẫn tới lũ lụt – trong trường hợp này, cơn lũ lụt ứ đọng serotonin tràn ngập các synapse.

Một nguyên nhân thường gặp khác gây thức giấc giữa đêm là do giảm progesterone, điều này có thể tác động lên cả nam giới và nữ giới. Trong suốt thời kỳ mãn kinh, thông thường nồng độ progesterone giảm mạnh hơn so với nồng độ estradiol, dẫn đến tỷ số giữa estradiol và progesterone rất cao. Bởi vì progesterone có tác dụng thư giãn, việc giảm lượng progesterone sẽ đi kèm với sự lo âu, giấc ngủ kém và thỉnh thoảng là cảm giác "đám sương mù che mờ não bộ".

Khi kết quả xét nghiệm máu của bạn cho thấy nồng độ progesterone thấp hơn bình thường, hãy trao đổi với bác sĩ của mình về việc dùng progesterone dạng sinh học bằng đường uống, khởi đầu với liều 100 mg trước khi ngủ. "Sinh học" ở đây có nghĩa là hormone có cấu trúc phân tử giống hệt loại hormone cơ thể tạo ra. Ở nam giới, nồng độ progesterone thấp thường đi kèm với giảm testosterone, bởi vì progesterone là một tiền chất tạo ra testosterone. Vì nồng độ testosterone thấp là một yếu tố nguy cơ của sự suy giảm nhận thức, bệnh nhân nam giới nên phối hợp với bác sĩ để điều chỉnh tối ưu nồng độ testosterone của mình.

Bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD) ít khi xảy ra khi bạn tuân thủ chế độ ăn Ketoflex 12/3, nhưng một khi bạn đã mắc bệnh này, điều quan trọng là tránh dùng nhóm PPI – nhóm thuốc ức chế bơm proton như lansoprazole (Prevacid). A-xít dạ dày rất cần thiết để các men tiêu hóa phân cắt thức ăn giúp hấp thu thức ăn dễ dàng hơn – kèm theo đó là kẽm, magnesium, vitamin B_{12} và các chất thiết yếu khác. Hơn nữa, a-xít dạ dày được sản xuất một cách thích hợp có thể ức chế GERD vì a-xít làm cho cơ thắt thực quản dưới đóng chặt, ngăn ngừa trào ngược.

Nếu bạn bị thức giấc do stress, hãy cân nhắc tập thiền hay nghe bản thu âm như Neural Agility ("meditation on steroids"). Lắng nghe chương trình này giúp kích hoạt những sóng não giúp thư giãn và tăng cường sự dẻo dai của các synapse – nền tảng cơ bản để hình thành những trí nhớ mới. Để thực hành phương pháp này, bạn hãy thư giãn mỗi buổi tối (5 đêm mỗi tuần), nằm xuống, tắt đèn, đeo tai nghe, rồi mở chương trình này bằng iPhone, iPod, máy vi tính hay một số thiết bị khác trong vòng 30 phút. Những

ngày đầu bạn có thể cảm thấy một chút kích thích nhẹ nhàng giống như khi uống cà phê, nhưng điều này sẽ biến mất nhanh chóng và thay bằng cảm giác thư giãn hơn.

Có nhiều nghiên cứu cho thấy những người tập thiền thường xuyên có nhiều khả năng gia tăng thể tích hồi hải mã, cũng như đạt được nhiều lợi ích khác, trong đó có việc giảm căng thẳng.

3. Thực hành vệ sinh giấc ngủ tốt.

◆ Giữ phòng ngủ càng tối càng tốt (ánh sáng làm giảm lượng melatonin – chất não bộ thường sản xuất ra trong giấc ngủ), hãy dùng đồ che mắt khi ngủ nếu cần.

◆ Giữ môi trường càng yên tĩnh càng tốt. Tắt các thiết bị điện tử và tránh xa điện từ trường (electromagnetic fields – EMFs), bao gồm môi trường do ti vi, máy ghi âm và các thiết bị điện tử khác tạo ra.

◆ Nghỉ ngơi trước khi đi ngủ. Đi ngủ khi đang ở trạng thái căng thẳng bởi công việc sẽ làm cho bạn khó vào giấc ngủ hơn!

◆ Đi ngủ trước nửa đêm, nếu có thể. Việc bạn cố gắng ngủ nướng buổi sáng sau một đêm thức khuya rất dễ bị gián đoạn bởi tiếng ồn (điện thoại, xe cộ,...), ánh sáng và nhiều thứ quấy nhiễu khác.

◆ Tránh tập thể dục trong vòng vài giờ trước khi đi ngủ, bởi vì nó sẽ làm tăng lượng adrenaline trong máu khiến bạn khó ngủ hơn.

◆ Hãy tập thể dục vào sáng sớm để lượng adrenaline tăng vọt sau đó sẽ giảm dần trong ngày cho đến giờ đi ngủ.

◆ Tránh ánh sáng xanh – loại ánh sáng phát ra từ những loại đèn thông thường (đặc biệt là trong đèn LED mới) – vào buổi tối. Hãy dùng bộ lọc cho đèn đọc sách hay màn hình vi tính nếu bạn muốn đọc sách báo trên thiết bị này trước khi ngủ.

◆ Tránh những chất kích thích như cà phê sau thời điểm đầu giờ chiều.

◆ Không đặt TV trong phòng ngủ.

◆ Tránh ăn tối quá no.

◆ Uống đủ nước, nhưng đừng uống quá nhiều trước khi đi ngủ để khỏi thức dậy đi vệ sinh vào giữa đêm.

Tác động không ngờ của stress

Stress là khi một hệ thống phải vận hành quá khả năng của nó. Quá trình tiến hóa của chúng ta vốn không phải để thích nghi với lối sống mà phần lớn mọi người đang trải qua – một chế độ ăn nhiều đường, những đêm thức khuya dưới ánh đèn sáng rực, nỗi lo lắng trường kỳ về công việc, giấc ngủ kém chất lượng, dinh dưỡng kém, tỷ lệ tiếp xúc hàng trăm hóa chất độc hại. Đó mới chỉ là vài trong số hàng loạt yếu tố gây stress đang tấn công bộ não và cơ thể chúng ta. Việc tiến hóa giúp ta thích nghi với những cơn stress thoáng qua, không phải stress kéo dài.

Stress làm tăng nồng độ cortisol, chất này ở nồng độ cao lại gây hại cho não – đặc biệt là hồi hải mã vốn là nơi củng cố trí nhớ và cũng là một trong những vùng đầu tiên bị tấn công bởi bệnh Alzheimer. Stress còn gia tăng một lượng lớn yếu tố nguy cơ gây suy giảm nhận thức và Alzheimer, bao gồm mức đường huyết, lượng mỡ trong cơ thể, nguy cơ béo phì, cảm giác thèm carbohydrate, tình trạng ruột rò rỉ và kéo theo đó là hiện tượng viêm, tính thấm của hàng rào máu não, sự giải phóng calcium kèm theo kích thích quá mức các tế bào thần kinh, cùng với nguy cơ bệnh tim mạch.

Stress tấn công các tác nhân bảo vệ cơ thể khỏi Alzheimer – gồm những yếu tố giúp bảo tồn synapse trước các yếu tố phá hủy chúng – ví dụ như sự tạo mô thần kinh, sự phát triển và duy trì các sợi trục của đuôi gai thần kinh có liên quan đến sự tạo thành trí nhớ.

Stress thường gặp ở hầu hết bệnh nhân bị suy giảm nhận thức, nhưng những người bị Alzheimer, MCI, hay SCI tuýp 3 (nhiễm độc) thường bị stress nặng nề. Với những bệnh nhân này, quá trình suy giảm nhận thức nhanh chóng tăng nặng do stress, và biểu hiện sa sút nhận thức thường xuất hiện trong thời kỳ bị stress.

Một vị luật sư cần mẫn 56 tuổi đã nhận một vụ kiện khó nhất trong sự nghiệp của mình. Ông miệt mài làm việc với vụ kiện trong hai năm liền cùng với những giấc ngủ ít ỏi. Trước đó, ông từng bị trầm cảm kéo dài nhiều năm. Cuối cùng, ông đã thắng kiện, nhưng chẳng bao lâu sau, ông phải vật lộn với việc chọn từ ngữ thích hợp khi nói hay viết và cũng gặp khó khăn khi tính toán. Ông trở nên thụ động và chậm chạp dần.

Hình chụp PET scan của ông gợi ý rõ ràng cho bước chẩn đoán

bệnh Alzheimer. Ông mang kiểu gen ApoE2/3 không phải gen ApoE4. Các xét nghiệm máu đều hướng tới bệnh Alzheimer tuýp 3: ví dụ, nồng độ TGF- B và C4a đều tăng và ông có triệu chứng nhiễm nấm ở mũi và họng.

Đó là lý do tại sao việc giảm stress được đưa vào phác đồ điều trị giúp tối ưu chức năng nhận thức. Cách tiếp cận tốt nhất tùy thuộc vào mỗi bệnh nhân. Đối với nhiều người, thiền và yoga là những bài tập giúp giảm stress hiệu quả, giảm lượng cortisol máu, bảo vệ hồi hải mã không bị teo và tăng độ dày chất xám vỏ não.

Cách tiếp cận đơn giản nhất – nhưng ngạc nhiên thay, lại hiếm khi được sử dụng – để giảm thiểu stress là hãy hít thở một hơi thật sâu, chậm rãi bằng cơ hoành (kiểu thở bằng bụng, không phải bằng ngực). Hãy thư giãn nào!

Nếu bạn vẫn còn cảm giác kích thích sau khi tập thể dục, hãy giảm cường độ lại – bạn có thể tập 30 phút thay vì 45 phút, hoặc giảm tốc độ máy chạy bộ lại. Nếu muốn, bạn vẫn có thể tập thêm một số bài tập nặng nữa, nhưng nếu những bài tập về sức bền làm bạn cảm thấy stress, hãy giảm bớt lại, việc này có thể giúp giảm mức cortisol máu xuống.

Nếu bạn là một người nghiện cà phê, việc giảm lượng cà phê tiêu thụ có thể sẽ giúp bạn giảm stress. Điều này cũng đúng với rượu bia. Massage, tiếng cười, âm nhạc, đi đây đi đó đều là những cách tuyệt vời để giảm stress.

Tập luyện cho bộ não

Ý tưởng dùng những bài tập trí tuệ – thường là trên máy vi tính – để cải thiện chức năng nhận thức vẫn còn nhiều tranh cãi, một số nhà khoa học đã chỉ trích các luận điệu được thổi phồng vô căn cứ. Nhưng đừng vì ném chuột mà làm vỡ bình. Hàng trăm bài báo khoa học đã cho thấy hiệu quả quan trọng đối với nhận thức của các bài tập trí não. Ví dụ, một chương trình luyện tập khả năng xử lý nhanh gọi là Double Decision có khả năng giúp giảm nguy cơ sa sút trí tuệ gần 50% vào thời điểm 10 năm sau khi áp dụng, nhiều hơn bất kỳ loại thuốc nào hiện nay.

Nhiều công ty cung cấp bài tập trí não trực tuyến, bao gồm Posit Science, Lumosity, Dakim và Cogstate. Một chuyên gia hàng đầu trong lĩnh vực này là giáo sư Mike Merzenich, nhà sáng lập Posit Science – công ty tạo ra BrainHQ. Năm 2016, Mike đã thắng giải thưởng danh giá Kavli trong mảng Khoa học Thần kinh nhờ vào

công trình đột phá trong lĩnh vực tính tái cấu trúc của hệ thần kinh (neuroplasticity). Tôi đã được nghe bài giảng tuyệt hay của Mike từ những năm 1980, và không nghi ngờ gì khi thành tựu từ nhóm nghiên cứu của ông đã bỏ xa bất cứ ai khác trong lĩnh vực này, với hơn 130 bài báo chỉ ra các lợi ích của BrainHQ.

Nhóm nghiên cứu BrainHQ đã tối ưu hóa các bài tập, bạn chỉ cần dành 10 đến 20 phút mỗi ngày, 5 ngày mỗi tuần để cảm nhận được sự cải thiện. Một lựa chọn khác là dành ra 30 phút mỗi ngày, 3 ngày mỗi tuần.

Hãy bắt đầu với Hawkeye và Double Decision, bạn cũng có thể chơi thêm các trò chơi rèn trí nhớ và tốc độ xử lý nhanh, nhưng đừng vội nản chí! Chương trình này được thiết kế để liên tục thử thách bạn, cho nên ngay khi bạn bắt đầu làm tốt hơn, mức độ khó sẽ tăng lên. Hãy cứ thư giãn, còn nếu như bài tập làm bạn quá căng thẳng, bạn cứ giảm thời gian lại.

Hiện tượng viêm

Viêm là một trong những nguyên nhân quan trọng nhất trong việc dẫn tới suy giảm nhận thức. Nó đóng góp trực tiếp vào cơ chế bệnh Alzheimer. Do đó, việc giải quyết tiến trình viêm rất cần thiết, nhằm đảo ngược tiến trình suy giảm nhận thức. Một khi các xét nghiệm đã xác định nguyên nhân là do viêm, tôi khuyến nghị cách tiếp cận ba-mũi-nhọn để làm giảm viêm như sau.

1. Giải quyết ổ viêm. Bổ sung những chất tên là các chất trung gian tiền-phân-giải chuyên biệt (specialized pro-resolving mediators – SPMs), ví dụ như sản phẩm mang tên SPM Active. Một vài loại SPM khác có thể kể đến là resolvins, protectins và maresins. Chúng được cơ thể sản xuất tại ổ viêm và hoạt động như những chất đồng vận, giúp hệ miễn dịch chống lại tác nhân nhiễm trùng hay các yếu tố khởi phát viêm khác, hồi phục tình trạng khỏe mạnh, không viêm như ban đầu. Nếu cơ thể không tự làm điều này, SPM Active có thể giúp cung cấp chất còn thiếu này. Hơn hết, quan trọng là bạn phải loại bỏ nguyên nhân nền gây ra viêm, ví dụ thói quen ăn uống không tốt và những bệnh nhiễm trùng mãn tính.

2. Ức chế quá trình viêm mới xảy ra. Các chất kháng viêm như omega-3 và curcumin giúp ngăn ngừa ổ viêm mới. Tôi khuyến nghị dùng mỗi ngày một gram omega-3 DHA (docosahexaenoic) từ dầu cá, nhuyễn thể hoặc tảo biển và một lượng tương tự curcumin khi đói hoặc dùng kèm với chất béo. Có nhiều chất

kháng viêm khác như gừng, quế, prenenolone, đinh hương, cỏ xạ hương cùng các thực phẩm có tính kháng viêm như các loại rau lá xanh, củ cải đường, bông cải xanh. Phác đồ ReCODE không bao gồm các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) như ibuprofen vì chúng có thể gây hại cho đường ruột và thận.

3. Loại bỏ tất cả các nguồn gây viêm. Thật không tốt chút nào khi vừa điều trị viêm vừa làm kích hoạt nó. Do đó, việc đề phòng tiếp xúc với những chất gây viêm là rất cần thiết. Nguyên nhân có thể nhiều hơn một, bao gồm: sự rò rỉ ruột; chế độ ăn toàn carbohydrate hoặc chất béo chuyển hóa; nhiễm trùng mãn tính do bệnh Lyme, do virus như *Herpes simplex* hay do nấm như *Aspergilus* hay *Penicillium*. Vệ sinh răng miệng kém cũng có thể gây viêm mãn tính. Như đã nói ở trên, vi khuẩn răng miệng như P. gingivalis đã được tìm thấy trong não vài bệnh nhân Alzheimer.

Nếu các chỉ dấu của sự viêm vẫn còn cao sau khi loại bỏ những nhân tố gây hại nhận biết được, bạn nên được đánh giá lại toàn diện hơn. Nên kiểm tra xem có sự hiện hiện của các tự kháng thể hay không, ví dụ các tự kháng thể gây bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh Lyme mãn tính, các bệnh nhiễm trùng do ve cắn như loài *Babesia* hoặc *Bartonella*, và các bệnh lý nội khoa chưa được chẩn đoán.

Làm lành đường ruột

Có nhiều cách để giúp đường tiêu hóa lành lặn trở lại. Bạn có thể tìm thấy hướng dẫn trong hàng loạt sách vở và trang web. Tuy nhiên, tôi sẽ tổng kết những điểm then chốt ở đây.

Quá trình làm lành đường ruột rất quan trọng, bởi vì sự rò rỉ ruột là hiện tượng rất phổ biến. Nếu bạn có kết quả xét nghiệm Cyrex Aray 2 dương tính hoặc bạn bị nhạy cảm với thức ăn, bị đầy hơi, táo bón hay tiêu phân lỏng, nhiều khả năng bạn đang mắc chứng rò rỉ ruột, nghĩa là niêm mạc ruột không còn toàn vẹn nữa. Làm lành niêm mạc ruột giúp giảm đáp ứng viêm của cả hệ thống, cải thiện việc hấp thu dinh dưỡng, tăng cường đáp ứng miễn dịch và hỗ trợ tối ưu hệ vi khuẩn đường ruột. Điều đó giúp tăng số lượng các sản phẩm của khuẩn hệ như hormone và chất dẫn truyền thần kinh. Đây chính là điểm mấu chốt giúp phòng ngừa và đảo ngược sự suy giảm nhận thức.

Bước đầu tiên để giúp lành niêm mạc ruột là tìm ra nguyên nhân gây tổn thương niêm mạc, sau đó loại trừ hoặc giảm thiểu nó. Dưới đây là danh sách các nguyên nhân tiềm năng:

◆ Đường

◆ Dị ứng/nhạy cảm với gluten (hoặc các dị ứng nguyên khác từ các loại hạt), bơ sữa hay bất kỳ thức ăn nào khác

◆ Dị ứng/nhạy cảm với các thành phần hóa chất trong thực phẩm đã qua chế biến (soda, chất làm ngọt nhân tạo, chất bảo quản, màu thực phẩm, chất kết dính,...)

◆ Thuốc diệt cỏ (ví dụ: glyphosate)

◆ Thuốc trừ sâu

◆ Thực phẩm biến đổi gen (GMO)

◆ Rượu bia

◆ Kháng sinh – qua đường uống hoặc trong thực phẩm từ động vật chăn nuôi tập trung

◆ Thuốc kháng viêm, ví dụ aspirin và một số thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) khác như ibuprofen hoặc kháng viêm steroids

◆ Stress

Ngoài việc loại trừ hoặc giảm thiểu những tác nhân gây hại đường ruột, thực tế còn có những phương pháp hỗ trợ khác. Một trong số đó là nước hầm xương[4], loại vừa an toàn vừa tự nhiên. Thực tế, nhiều cộng đồng văn hóa với truyền thống tiêu thụ ít thịt từ đời xưa, ví dụ như người Okinawa vốn có tiếng là tuổi thọ cao, rất siêng dùng xương động vật. Xương động vật cung cấp nguồn sụn, gân và tủy xương giúp bổ sung collagen, nhiều amino acid như glutamine và glycine, nhiều khoáng chất và vitamin giúp làm lành ruột và do đó củng cố lớp rào chắn của ruột.

Những người dân ở những nền văn hóa trên thường có một nồi thức ăn ninh trên bếp cả ngày, dùng nước hầm xương là nguyên liệu chính cho các món súp, món hầm và nhiều món ăn khác. Vài nhóm người còn có chủ trương uống nước hầm xương trong một khoảng thời gian dao động từ 1 ngày đến 3 tuần mà không ăn gì khác. Những người khác lại dùng nước hầm xương để bổ trợ cho chế độ ăn Ketoflex 12/3 (tham khảo phác đồ điều trị của Julie ở Chương 9).

Bạn có thể tìm mua nước hầm xương tiệt trùng có nguồn gốc từ

động vật hữu cơ hay từ cá đánh bắt tự nhiên, hoặc một cách khác là tự làm tại nhà. Có nhiều trang web rất hay bàn về các phương pháp để mua hay tự làm nước hầm xương, như ở đây: http:// scdlifestyle.com, ở đây: https://www.kettleandfire.com, hoặc ở đây: https://chriskresser. com/?s=bone+broth.

Nếu bạn không thích dùng nước hầm xương, vẫn còn nhiều giải pháp khác thay thế. Nhìn chung, hầu hết các thành tố của ReCODE đều có những giải pháp thay thế như vậy. Vài người chọn uống những viên nang colustrum, viên L-glutamine hay kẽm carnosine – tất cả đều có thể giúp lành niêm mạc ruột. Một phương pháp khác là thực hiện chế độ ăn với carbohydrate chuyên biệt, gọi là chế độ ăn SCD: https:// draxe.com/scd-diet[5].

Dù bạn chọn nước hầm xương, colostrum, L-glutamine hay chế độ ăn SCD, thường thì niêm mạc ruột sẽ hồi phục sau 3 đến 4 tuần. Bạn nên kiểm tra lại tình trạng rò rỉ ruột bằng xét nghiệm Cyrex Array hoặc các phương pháp khác để đảm bảo đường ruột đã lành tốt. Khi đó, hãy bắt đầu bổ sung probiotic hoặc prebiotic trong chế độ ăn (Nếu bạn dùng lợi khuẩn khi ruột vẫn chưa lành hẳn, có nguy cơ những vi khuẩn này sẽ xâm nhập vào máu làm tăng quá trình viêm). Điều này cũng giống như việc bạn cần lau chùi và sửa chữa bể cá bị rò rỉ (ý nói quá trình làm lành ruột) trước khi thả cá vào đó (probiotic) cùng với thức ăn cho cá (prebiotic).

Như đã lưu ý trong phần viết về dinh dưỡng ở trên, cách tốt nhất để bổ sung những chất này là qua thực phẩm. Về cơ bản, lợi khuẩn (bản chất là vi khuẩn có lợi) có mặt trong các thực phẩm lên men như dưa cải, kim chi; còn prebiotic có trong thực phẩm nhiều chất xơ như củ sắn, hành, tỏi tây, tỏi ta. Nếu bạn vừa uống các viên lợi khuẩn vừa tiêu thụ những thực phẩm này, bạn nên dùng loại lợi khuẩn chứa 30 triệu cfu (viết tắt của số đơn vị tạo khuẩn lạc, dùng để chỉ số lượng vi khuẩn sống) đến 50 tỷ cfu.

Tiến sĩ David Perlmutter – một bác sĩ chuyên khoa thần kinh và là tác giả cuốn sách Brain Maker (Tạm dịch: Những chú thợ xây bộ não) – khuyến nghị dùng năm loại vi khuẩn cơ bản được liệt kê ở Bảng 3.

Bảng 3. Năm loài vi khuẩn chủ yếu được khuyến nghị sử dụng trong các sản phẩm bổ sung lợi khuẩn[6]

Loài	Tác dụng	Nguồn thực phẩm
Lactobacillus plantarum	Điều hòa miễn dịch, giảm viêm đường ruột; duy trì chất dinh dưỡng	Kim chi, dưa cải, các loại rau củ lên men
Lactobacillus acidophilus	Tăng cường miễn dịch, giảm nhiễm trùng do nấm men, cải thiện cholesterol	Sản phẩm từ sữa lên men (phô mai, sữa chua,...)
Lactobacillus brevis	Tăng chất BDNF, cải thiện chức năng miễn dịch	Dưa cải, các thực phẩm ngâm giấm
Bifidobacterium lactis	Giảm các tác nhân gây bệnh từ thức ăn (ví dụ Salmonella), tăng cường miễn dịch, cải thiện tiêu hóa	Sản phẩm từ sữa lên men
Bifidobacterium longum	Giảm các tác nhân gây bệnh, cải thiện cholesterol máu	Các loại rau củ và sản phẩm từ sữa lên men

Một khi khuẩn hệ đường ruột được tối ưu hóa, bạn sẽ không còn cảnh đầy hơi, táo bón hay tiêu chảy nữa, đồng thời cũng loại bỏ được một ổ viêm quan trọng. Cùng với đó, độc chất cũng được cơ thể thải trừ hiệu quả hơn và quan trọng nhất là bạn đã bước một bước tiến lớn đến mục tiêu phục hồi nhận thức.

Khi đường ruột đã lành lặn và hệ khuẩn đường ruột đã được tối ưu, đây là lúc ta cần chú ý đến một hệ vi khuẩn khác có liên quan đến sự suy giảm nhận thức, thậm chí có phần quan trọng hơn khuẩn hệ đường ruột: hệ vi khuẩn ở mũi và các xoang. Nếu bạn hỏi bất kỳ gã nghiện cocaine nào, họ cũng có thể dạy bạn rằng con đường ngắn nhất để lên não là đi qua mũi. Các loại vi khuẩn cũng phát hiện ra điều này7, do đó chúng ta ngày càng gặp nhiều bệnh nhân có triệu chứng ở mũi, họng và các xoang do bệnh viêm mũi xoang mãn tính. Thủ phạm thường là các loài nấm men và/hoặc vi khuẩn thuộc nhóm MARCoNS (loài tụ cầu khuẩn có khả năng tạo lớp vỏ bọc bảo vệ bên ngoài gọi là màng sinh học và nhờ vậy đã đề kháng với nhiều loại kháng sinh). Màng sinh học hoạt động như những "căn nhà tuyết của vi khuẩn", bảo vệ chúng khỏi kháng sinh, làm chúng khó bị tiêu diệt hơn bao giờ hết.

Không chỉ hệ vi khuẩn tại mũi xoang trực tiếp xâm nhập vào não, mà các sản phẩm xuất tiết của chúng cũng đi vào theo, có thể phá

hủy những phân tử hỗ trợ tế bào thần kinh và các synapse trong não. Do đó, nếu xét nghiệm máu của bạn cho thấy có tăng C4a (đây là một bổ thể thuộc hệ miễn dịch, tăng lên khi cơ thể tiếp xúc với độc chất sinh học), có triệu chứng gợi ý bệnh Alzheimer tuýp 3 hoặc mắc các bệnh lý xoang mãn tính, bạn cần phải xử lý vấn đề liên quan khuẩn hệ các xoang và mũi họng. Cách tiếp cận khá đơn giản và theo từng bước một.

Để biết thêm thông tin, bạn có thể truy cập trang web của Tiến sĩ R. Shoemaker: http://www.survivingmold.com, hoặc tới khám một bác sĩ được chứng nhận trong danh sách tiến sĩ Shoemaker đưa ra, hiện có trên trang web.

1. Đầu tiên, nếu cơ thể hiện diện các tác nhân gây bệnh như MARCoNS (tụ cầu kháng đa thuốc không tiết men coagulase) hoặc nấm men, bạn cần phải điều trị. Đối với MARCoNS, thuốc xịt mũi BEG – Bactroban (mupirocin) 0,2%, edetate disodium (EDTA) 1%, và gentamycin 3% – cho thấy sự hiệu quả. Nó có thể được dùng kết hợp với SinuClenz và Xlear để giảm triệu chứng bỏng rát. Bạn cũng có thể điều trị nấm men bằng itraconazole – một thuốc kháng nấm – hoặc loại thảo dược guduchi giúp tăng cường miễn dịch (tên khoa học Tinospora cordifolia).

2. Phục hồi khuẩn hệ tối ưu. Có nhiều sản phẩm được sản xuất chuyên biệt cho mục tiêu này – các lợi khuẩn cho hệ mũi xoang, bao gồm ProbioMax ENT và Restore (Restore ban đầu được sản xuất để dùng cho đường ruột, nhưng giờ nó cũng đã có công thức dùng cho mũi - xoang). Nếu bạn không tìm mua được chúng, một giải pháp khác để phục hồi khuẩn hệ vùng mũi là làm sạch mũi bằng nước ép kim chi. Mục đích cũng tương tự như bổ sung khuẩn hệ đường ruột: ngăn ngừa sự tái xuất hiện của những tác nhân gây bệnh như MARCoNS.

3. Loại bỏ các nguồn mầm bệnh. Nếu nấm mốc xuất hiện trong nhà, xe hơi, nơi làm việc hay bất cứ nơi nào khác mà bạn dành nhiều thời gian sinh hoạt, bạn cần loại bỏ chúng ngay. Các dịch vụ như Mycometrics (https://www.mycometrics.com/) sẽ đến đánh giá nơi có nấm mốc và giúp bạn tính toán điểm ERMI (chỉ số nấm mốc tương đối của Cơ quan Bảo vệ Môi trường Hoa Kỳ) nhằm đánh giá số lượng nấm. Nếu điểm số từ 2 trở lên, bạn nên thuê một công ty vệ sinh. Điều này hẳn là khó khả thi ở nơi làm việc của bạn, cho nên trong trường hợp này bạn nên trao đổi với bộ phận quản lý. Không có gì ngạc nhiên khi đây là một lĩnh vực còn tranh cãi, nhưng ngày càng có nhiều tài liệu nói về các bệnh liên quan đến nấm mốc, bao gồm suy giảm nhận thức, kể cả do tiếp

xúc tại nhà hay nơi làm việc.

Sự cân bằng hormone

Việc đạt được nồng độ hormone tối ưu là một trong những liệu pháp quan trọng và hiệu quả nhất trong phác đồ ReCODE, nhưng việc làm sao để tối ưu hóa hormone lại là một trong những thành tố gây tranh cãi và khó đạt mục tiêu nhất, vì nhiều lý do.

Thứ nhất, việc sử dụng hormone thay thế (HRT) ở phụ nữ sau mãn kinh vẫn còn là một đề tài tranh luận sốt dẻo. Một vài chuyên gia không tán thành dùng HRT cho hầu hết phụ nữ, trong khi một số khác cho rằng chỉ nên xem xét dùng trong 5 năm đầu tiên sau mãn kinh và vẫn có vài ý kiến cho rằng nó nên được cân nhắc dùng ở những bệnh nhân nữ bị Alzheimer, MCI hay SCI cho dù bệnh nhân đó 70, 80 hay 90 tuổi đi nữa. Do đó, điều quan trọng là cần tham khảo ý kiến chuyên gia về liệu pháp thay thế hormone sinh học, tốt nhất là những người có kinh nghiệm về điều trị suy giảm nhận thức.

Thứ hai, lý do tôi nhấn mạnh từ sinh học là để chỉ các hormone có cấu trúc phân tử tương đồng với hormone được cơ thể sản sinh ra, nghĩa là chúng có nhiều khả năng tạo ra những lợi ích tương tự và ít có khả năng gây các tác dụng phụ không mong muốn. Loại estrogen sinh học là 17 beta-estradiol, estrone và estriol. Một số loại estrogen không sinh học bao gồm những chất có trong nước tiểu của con ngựa cái khi mang thai, vốn là nguồn gốc của thuốc Premarin.

Như khi tôi đề cập đến nồng độ vitamin và các hợp chất khác, cũng như đã thảo luận trước đó trong phần các khái niệm về điều trị, cụm từ “trong giới hạn bình thường” có thể không mấy liên quan đến “giá trị tối ưu”. Tất nhiên, sự nhìn nhận này đặc biệt quan trọng khi bạn muốn tối ưu hóa chức năng nhận thức và hồi phục chứng suy giảm nhận thức. Do đó, mục tiêu không phải là đưa bạn về “trong giới hạn bình thường”, mà hơn thế nữa là hướng bạn đến con số tối ưu đối với mỗi hormone.

Thứ ba, những kết quả xét nghiệm hormone không cho chúng ta biết hormone đó hoạt động như thế nào trong cơ thể của bạn, mà chỉ định lượng có bao nhiêu. Để các hormone phát huy lợi ích, nó cần đi đến thụ thể của nó, gắn vào thụ thể, di chuyển cùng thụ thể vào trong nhân tế bào và kích hoạt nhiều gen khác nhau để tạo ra các protein.

Từ đó, tạo ra tác động phối hợp lên sự chuyển hóa. Bạn thấy đấy, có rất nhiều bước xảy ra giữa số lượng hormone đo được và tác động thực tế của từng loại hormone! Đây là lý do tại sao việc đánh giá là quan trọng.

Nói vậy nghĩa là cần xem nồng độ hormone như một công cụ đo lường ngược chiều và các triệu chứng như một công cụ xuôi chiều. Ví dụ, khi đánh giá tình trạng tuyến giáp, bạn có thể phân tích khá tốt chức năng thực sự của tuyến giáp qua việc đánh giá nhiệt độ nền của cơ thể vào buổi sáng hoặc sử dụng Thyroflex để đo thời gian một loại phản xạ trong số các phản xạ của bạn. Nếu nhiệt độ cơ thể của bạn không duy trì ở mức tối thiểu là 36,5 độ C thì chức năng tuyến giáp của bạn có khả năng đang ở dưới mức tối ưu. Hơn thế nữa, nếu có triệu chứng liên quan đến tuyến giáp rõ rệt như tăng cân, ngủ gà, táo bón hoặc rụng tóc, chức năng tuyến giáp nhiều khả năng đang dưới mức tối ưu.

Thứ tư, chức năng của hormone không thể được xem xét một cách độc lập mà cần đặt trong tổng thể chung vì chúng tác động lẫn nhau. Tương tự, với hormone tuyến giáp, một người phải xem xét nó trong tương tác với những hệ thống hormone khác như tuyến thượng thận và hormone sinh dục. Việc tối ưu hóa tất cả những chất này giúp toàn bộ hệ thống làm việc tốt nhất và giúp hỗ trợ một cách tốt nhất cho nhận thức của bạn.

Để ngăn ngừa hoặc đảo ngược quá trình suy giảm nhận thức, điều quan trọng là bạn cần làm việc với bác sĩ của bạn để tối ưu hóa nồng độ hormone:

1. Tuyến giáp: Như đã chú ý ở trên, chức năng tuyến giáp thường ở dưới mức tối ưu ở nhiều người có biểu hiện suy giảm nhận thức. Dạng hormone tuyến giáp hoạt động chủ yếu là T3, nhưng thuốc điều trị thường là T4 (còn gọi là levothyroxine hay Synthroid), dạng này có thể được chuyển đổi một cách hiệu quả thành T3 hoặc không. Do đó, giải pháp thích hợp là dùng kết hợp T3 và T4 bằng các sản phẩm chiết xuất tuyến giáp như Armour Thyroid, NP Thyroid, Nature-Throid hoặc các chế phẩm tương tự.

Nếu bạn muốn sử dụng các dạng hormone tổng hợp thì bạn cần kết hợp levothyroxine với liothyronine (như sản phẩm Cytomel). Việc theo dõi triệu chứng và chỉ số xét nghiệm của bạn sẽ giúp tối ưu hóa liều lượng. Thêm vào đó, vì quá trình cơ thể tổng hợp hormone tuyến giáp cần có i-ốt, nếu nồng độ hoặc chức năng tuyến giáp của bạn ở dưới mức tối ưu, bạn cần kiểm tra nồng độ i-ốt trong cơ thể. Nếu chỉ số này thấp, hãy dùng thêm viên i-ốt

(uống một lần mỗi ngày) hoặc một nguồn cung cấp i-ốt khác như rong biển.

2. Estradiol và Progesteron (cho phụ nữ): Estradiol (cùng một số dạng estrogen khác có tác động ít hơn, như estrone và estriol) và progesterone có tác động mạnh với toàn bộ cơ thể, bao gồm cả bộ não. Vì lý do này mà việc điều trị bằng estradiol và progesterone còn gây nhiều tranh cãi.

Một mặt, estradiol và progesterone có tác dụng bảo vệ não, cùng những hiệu quả tốt trên chức năng nhận thức và hiệu quả trực tiếp trên sự cân bằng phân tử dẫn đến bệnh Alzheimer. Vì điều này mà estrogen đã từng được xem là liệu pháp có tiềm năng đối với bệnh Alzheimer (không hề ngạc nhiên khi tự bản chất, estrogen không luôn có lợi nếu không đặt trong một bối cảnh nhất định).

Mặt khác, estradiol có thể gây tăng nguy cơ ung thư tử cung, ung thư vú, đặc biệt là khi không có sự cân bằng với progesterone. Do đó, nếu nồng độ các hormone này của bạn giảm thấp, bạn nên trao đổi với chuyên gia trong lĩnh vực này – những người có kinh nghiệm trong điều trị bệnh suy giảm nhận thức và nguy cơ suy giảm nhận thức.

Có một vài điểm quan trọng cần thảo luận với chuyên gia của bạn:

◆ Càng ngày càng có sự đồng thuận rằng hormone sinh học – những chất có cấu tạo tương đồng những chất cơ thể tạo ra – thích hợp hơn những chất mô phỏng như Premarin.

◆ Không có sự đồng thuận nào về việc bao lâu sau mãn kinh mới thích hợp để điều trị cho những phụ nữ đang chịu đựng chứng suy giảm nhận thức hoặc người có nguy cơ mắc nó.

◆ Những bác sĩ lâm sàng khác nhau áp dụng những mục tiêu estrogen cần đạt khác nhau, và giá trị tối ưu để điều trị suy giảm nhận thức trong chương trình tổng thể chưa được xác định rõ. Một số người đồng ý rằng mục tiêu là từ 80 đến 200 pg/ml (80 là ngưỡng để ngăn ngừa loãng xương), trái lại những người khác đề nghị rằng 30 pg/ml có thể đã đủ. Cũng có sự bất đồng về việc nên hay không nên đo estradiol trong nước bọt, trong các mẫu nước tiểu 24 giờ hay thông qua các phương pháp khác.

◆ Đối với progesterone, hãy bắt đầu dùng 100 mg hoặc 200 mg dạng hormone tương đồng sinh học như Prometrium trước khi đi ngủ. Nồng độ trong máu mục tiêu là 1 đến 20 ng/ml, nhưng bạn

cần theo dõi triệu chứng của mình (ví dụ thay đổi cảm xúc và ngủ gà), những dấu hiệu cho thấy nồng độ progesterone của bạn đang quá cao, để điều chỉnh tối ưu tỷ lệ estradiol và progesterone của cơ thể.

Hãy dùng estradiol sinh học (hoặc viên kết hợp estradiol-estriol) qua da hoặc qua đường âm đạo, vì dùng nó bằng đường uống có thể dẫn đến tổn thương gan. Bạn cũng cần đảm bảo việc theo dõi đáp ứng trong chức năng nhận thức và nồng độ hormone của bạn, cùng với bất cứ tác dụng phụ nào. Vì HRT đã được chứng minh là làm tăng nguy cơ ung thư vú, bạn cần theo dõi bằng phương pháp chụp nhũ ảnh (ở tần số phù hợp với tuổi của bạn) và khám phụ khoa định kỳ.

Bởi những lý do chưa hoàn toàn rõ ràng, điều đặc biệt quan trọng đối với phụ nữ mắc SCI, MCI hoặc bệnh Alzheimer tuýp 3 là tối ưu hóa nồng độ hormone cơ thể. Trong thực tế, nhiều bệnh nhân tuýp 3 theo dõi sự xuất hiện của dấu hiệu thay đổi nhận thức cho đến khi họ mãn kinh hoặc quanh mãn kinh. Do đó, nếu bạn có đặc điểm của bệnh Alzheimer tuýp 3, hãy thảo luận về liệu pháp HRT sinh học với bác sĩ của bạn.

3. Testosterone là một thành phần quan trọng trong tiếp hợp thần kinh và mức tối ưu của chất này hỗ trợ việc duy trì tiếp hợp thần kinh.Nếu bạn đã bị suy giảm nhận thức hoặc có nguy cơ cao, bạn nên tham khảo ý kiến bác sĩ về việc tối ưu hóa nồng độ testosterone. Đối với nam giới, điều này đặc biệt cần thiết nếu như bạn có chỉ số testosterone toàn phần dưới 300 ng/dL hoặc mức testosterone tự do thấp hơn 6 pg/ml. Đây là ngưỡng đối với nam giới. Đối với phụ nữ, tất nhiên là mức mục tiêu thấp hơn nhiều. Phụ nữ nên có chỉ số testosterone toàn phần trong khoảng 30 đến 70. Giống như các hormone khác, đây là một phân tử mạnh, có tác động đến não và toàn bộ cơ thể.

Vì vậy:

(1) Bạn hãy trao đổi với bác sĩ để duy trì nồng độ của mình trong khoảng tối ưu, bổ sung testosterone dạng gel hoặc kem nếu nồng độ trong cơ thể quá thấp, hoặc một trong các dạng thành phẩm khác để bổ sung testosterone.

(2) Theo dõi tác dụng phụ, như chỉ số PSA (prostate-specific antigen) đối với ung thư tiền liệt tuyến và chỉ số canxi hoặc bài kiểm tra máy chạy bộ đối với bệnh tim mạch.

(3) Theo dõi đáp ứng về chức năng nhận thức và sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả.

(4) Đừng ngưng đột ngột testosterone nếu bạn muốn ngừng.

Hãy giảm liều những thuốc bổ sung này một cách từ từ, trong một vài tháng, vì sự bất cân xứng đột ngột giữa nồng độ hormone và số lượng thụ thể testosterone sẽ gây tổn hại cho cơ thể, gây hủy hoại synapse và liên quan đến việc suy giảm nhận thức.

Phụ nữ cũng có thể có lợi từ việc tối ưu testosterol với nồng độ mục tiêu thấp hơn như đã lưu ý ở trên.

4. Chức năng tuyến thượng thận – cortisol, pregnenolone và DHEA: Khi bạn căng thẳng, tuyến thượng thận của bạn sẽ sản xuất ra một chất có tác dụng giống như con dao hai lưỡi. Ở mặt tích cực, đáp ứng của cơ thể với yếu tố căng thẳng có tính bảo vệ chống lại tác nhân gây bệnh và các mối đe dọa khác. Ở mặt tiêu cực, nồng độ cao cortisol gây tổn thương tế bào thần kinh ở hồi hải mã. Cái bạn cần là một giải pháp toàn diện: nồng độ của hormone tuyến thượng thận không quá cao, không quá thấp, nhưng đúng ở mức đó.

Vì pregnenolone là loại steroid từ đó sản sinh ra nhiều hormone như estrogen, testosterone và cortisol (trong số những chất khác), nếu bạn chịu áp lực, bạn có thể "đánh cắp" lượng pregnenolone về phía tạo ra cortisol, làm giảm khả năng sản xuất ra estradiol hoặc testosterone. Hiện tượng "đánh cắp pregnenolone" này xảy ra khá phổ biến. Nó có thể được giải quyết bằng cách bổ sung dạng pregnenolone không cần kê đơn bắt đầu từ 10 mg mỗi ngày và sau đó tăng lên đến 25 mg, hoặc bất cứ cách nào để giúp bạn đạt mục tiêu duy trì nồng độ pregnenolone máu từ 50 đến 100 ng/dL.

Nếu lượng cortisol buổi sáng của bạn thấp (ít hơn 8 mcg/dL), bạn nên làm thêm vài xét nghiệm, vì đây có thể là dấu hiệu cho thấy bạn phản ứng kém với trạng thái căng thẳng. Tương tự, nếu lượng cortisol buổi sáng của bạn cao (trên 18 mcg/dL), bạn nên làm thêm vài khảo sát để xác định liệu có tồn tại những yếu tố quan trọng khó được nhận ra, ví dụ như một bệnh nhiễm trùng đang diễn tiến.

LISA (52 TUỔI) phàn nàn về sự khó khăn khi ghi nhớ và tìm từ trong suốt hai năm. Bà vô tình để quên bếp lò đang bật, gây ra hỏa hoạn. Bà có yếu tố tiền căn gia đình mạnh về bệnh Alzheimer. Kết quả đánh giá tâm - thần kinh kết luận chân đoán MCI dạng quên

và số điểm MoCA của bà là 25/30, cũng phù hợp với bệnh MCI. Bà có nhiều hormone đang ở dưới mức tối ưu. Bác sĩ của bà đã gửi bà đến một bác sĩ nội tiết, mà không may là ông ấy đã bỏ sót nhiều điều:

1. Ông ấy không kiểm tra nhiệt độ nền cơ thể của Lisa, cũng không hỏi về nó. Không dùng Thyroflex, nên ông không hề nắm được chức năng tuyến giáp thực sự của bà.

2. Nồng độ T3 tự do của Lisa ở mức 1,8 rất thấp, nhưng nồng độ T4 tự do vẫn ổn định ở mức 1,3. Nồng độ TSH của bệnh nhân tăng rất cao ở mức 5. Tổng kết lại, điều này cho thấy cơ thể bà ấy không thê chuyên đổi T4 (tiền thân của T3) thành T3 một cách hiệu quả. Đây là một vấn đề thường gặp. Bên cạnh đó, lượng TSH tăng cho thấy trạng thái chức năng tuyến giáp trong cơ thể bà có vẻ thấp. Bác sĩ nội tiết chỉ đơn giản làm tăng lượng T4 của bà ấy và không bổ sung T3, cho thấy ông ấy không hiểu vấn đề: bà ấy không thể chuyển T4 sang T3 và T3 là hormone tuyến giáp hoạt động. Việc chỉ tăng lượng T4 không phải là giải pháp.

3. Nông độ pregnenolone của bà rất thấp, nhưng ông ấy nói rằng chất này "chỉ là một tiền hormone" và do đó nó không quan trọng. Trong thực tế, pregnenolone có tác dụng quan trọng đối với chức năng não bộ.

4. Ông đã không điều chỉnh tối ưu nồng độ estradiol hoặc progesterone của bà ấy, điều này cho thầy ông không hiểu những tác dụng cực kỳ quan trọng của estradiol và progesterone đối với nhận thức.

Cân bằng nội môi đối với kim loại

Giáo điều y khoa cho rằng bệnh Alzheimer không bị gây ra bởi các kim loại như thủy ngân, hoặc bởi sự nhiễm trùng, suy tuyến giáp, hàm lượng vitamin D thấp hay bất cứ thứ gì khác. Tuy nhiên, như tôi đã giải thích trong Chương 4, có bằng chứng rõ ràng cho thấy sự suy giảm nhận thức, bao gồm bệnh Alzheimer, là do sự mất cân bằng giữa quá trình bảo tồn và phá hủy synapse, và rằng có hàng chục yếu tố có thể làm giảm sự bảo tồn và đẩy nhanh sự phá hủy trong nhiều trường hợp bằng cách tác động trực tiếp hoặc gián tiếp trên APP (protein tiền thân amyloid). Có bằng chứng rõ ràng cho thấy APP có phản ứng đối với kim loại như sắt, đồng và kẽm.

BETH (70 TUỔI) phàn nàn về chứng suy giảm trí nhớ. Bà biểu lộ những thiếu sót trong trí nhớ gần, khả năng tìm từ và khả năng

hiểu. Bà cũng gặp khó khăn khi sử dụng các thiết bị công nghệ như iPhone và bối rối khi cố gắng tìm đường đi ngay cả ở những nơi quen thuộc. Kiểu gen ApoE của bà là ApoE3/4, phim chụp FDG-PET của bà cho thấy sự sụt giảm đáng kể hoạt động chuyển hóa ở các thùy thái dương và thùy đỉnh đặc trưng cho bệnh Alzheimer. Hình chụp PET amyloid của bà dương tính (cũng như tương thích với đặc điểm Alzheimer) và kết quả MRI cho thấy thể tích vùng hải mã chỉ ở mức bách phân vị thứ 18 so với tuổi của bà ấy. Nồng độ thủy ngân vô cơ và hữu cơ trong máu của bà cao, với mức thủy ngân toàn phần ở mức bách phân vị thứ 95. Sự bài tiết thủy ngân thấp đáng kể so với mức bình thường, một yếu tố góp phần vào tình trạng ngộ độc thủy ngân của bà ấy.

Ở trường y, chúng ta được dạy về cách phân biệt bệnh Alzheimer với "các nguyên nhân gây sa sút trí tuệ có thể hồi phục". Tuy nhiên, ý tưởng này về cơ bản là thiếu sót, bởi vì chính những nguyên nhân có thể hồi phục của chứng sa sút trí tuệ tự chúng đã có nhiều khả năng góp phần vào quá trình mà chúng ta gọi là bệnh Alzheimer. Beth (ở trên), Karl (từ Chương 6) và nhiều người khác có triệu chứng cũng như phim chụp não phản ánh bệnh Alzheimer thực sự, trong đó thủy ngân đều có vai trò là một yếu tố góp phần. Đó không phải là điều xảy ra ở hầu hết bệnh nhân bị bệnh Alzheimer, nhưng nó là một thiểu số quan trọng. Điều đó không cho phép chúng tôi bỏ sót triệu chứng ngộ độc thủy ngân, đặc biệt là khi tình trạng này có thể chữa trị được.

Nếu nồng độ thủy ngân của bạn (đặc biệt là thủy ngân vô cơ) ở mức cao, bạn nên đến một nha sĩ sinh học để loại bỏ miếng trám răng của mình. Nha sĩ sinh học là người được đào tạo để loại bỏ miếng trám mà không làm bạn bị phơi nhiễm với nồng độ thủy ngân cao trong quá trình xử lý. Tốt nhất là nên thực hiện việc này từ từ, tại một đến hai cái răng tại mỗi lần hẹn cho đến khi tất cả miếng trám được loại bỏ. Việc loại bỏ thủy ngân khỏi cơ thể của bạn cũng quan trọng không kém. Một phương pháp hiệu quả, được phát triển bởi Quicksilver, có tính nhẹ nhàng hơn phương pháp tạo phức hợp hấp phụ (chelation) hầm hố: nó ứng dụng nguyên tắc điều trị theo xung để kích hoạt một gen gọi là Nrf2, giúp cơ thể loại bỏ thủy ngân, chì, arsenic, sắt và các kim loại độc hại khác.

Nếu tỷ lệ đồng trên kẽm của bạn cao (cả hai nên ở khoảng 100 mcg/dL và do đó tỷ lệ sẽ xấp xỉ 1), bạn nên thực hiện vài bước để tăng mức kẽm và giảm mức đồng cho đến khi tỷ lệ của chúng giảm xuống dưới 1,3:1. Giáo sư George Brewer, người có công trình nghiên cứu mà tôi đã đề cập trong **Chương 7**, đã chỉ ra rằng

việc điều trị chứng thiếu kẽm và dư thừa đồng giúp cải thiện nhận thức. Ông đề nghị những điều sau đây:

1. Kẽm picolinate: 25 mg đến 50 mg (nhưng không quá 50 mg) mỗi ngày để tăng cường kẽm.

2. Chất chống oxy hóa axit alpha-lipoic: 30 mg đến 60 mg mỗi ngày (để ngăn chặn tổn thương từ sự oxy hóa do dư thừa đồng).

3. Vitamin C: 1 g đến 3 g mỗi ngày (để tạo phức chelate và thải trừ đồng).

4. Pyridoxine (vitamin B6): 100 mg mỗi ngày (để tăng cường giải độc).

5. Mangan: 15 mg đến 30 mg mỗi ngày (để hỗ trợ tác dụng của enzyme chống oxy hóa).

6. Giảm căng thẳng.

7. Tránh các vitamin có hàm lượng đồng cao.

Ngoài ra, bạn nên kiểm tra các chỉ dấu thể hiện tình trạng viêm (chẳng hạn như hs-CRP), vì viêm mãn tính góp phần làm tăng tỷ lệ đồng:kẽm và suy giảm nhận thức.

Độc chất

Giải độc có lẽ là phần khó nhất của ReCODE, vì có nhiều loại độc chất có thể góp phần vào việc suy giảm nhận thức. May mắn thay, có nhiều liệu pháp thích hợp cho mục tiêu giải độc, bắt đầu bằng việc ăn uống.

CAROL, MỘT ĐIỀU DƯỠNG 59 TUỔI, đã được đánh giá tại một trung tâm Alzheimer nổi tiếng toàn quốc về suy giảm nhận thức mỗi năm trong suốt 4 năm. Kết quả khám tâm - thần kinh ban đầu của bà ấy đưa đến chẩn đoán MCI. Phim MRI cho thấy có sự teo hồi hải mã nặng nề đến dưới mức bách phân vị thứ 1 đối với tuổi của bà ấy. Kiểu gen ApoE của bà là 3/4. Bà đã được điều trị bằng memantine nhưng chức năng nhận thức vẫn tiếp tục suy giảm, bệnh Alzheimer tiến triển dần. Bà ấy trở nên im lặng và đáp ứng chậm hơn, không còn thích thú đọc sách hoặc tham gia trò chuyện.

Khi chồng bà ấy đưa bà đến gặp tôi, tôi đã giải thích rằng bà bị bệnh Alzheimer tuýp 3 (dựa vào tuổi lúc khởi phát, tổ hợp triệu

chứng và kết quả xét nghiệm) và do đó có khả năng cao là từng phơi nhiễm với một vài độc tố. Các xét nghiệm cho thấy nồng độ mycotoxin rất cao trong nước tiểu, kèm theo bệnh Lyme (và các xét nghiệm tiếp theo đó cho thấy bà còn bị nhiễm loài ký sinh trùng hay đi kèm bệnh Lyme là Babesia). Bệnh nhân còn có nồng độ IgG tăng cao, cho thấy có sự tăng nhạy cảm đối với nấm *Cladosporium herbarum, Penicillium notatum* và phân chim bồ câu. Kết quả cây MARCoNS của bà ấy dương tính. Điểm ERMI tại nhà (đây là điểm số đối với nấm mốc; trung bình cho mọi hộ gia đình là 0) là 6,7, cho thấy rằng nồng độ độc tố nấm mốc cũng cao.

Carol bắt đầu điều trị bằng ReCODE. Để giải quyết các độc tố do nấm mốc — mycotoxin, bà được truyền tĩnh mạch glutathione hai lần mỗi tuần. Cứ sau mỗi lần truyền thuốc, bà thể hiện sự cải thiện rõ ràng, nhưng đến sáng hôm sau bà lại kém minh mẫn trở lại. Bà cũng dùng cholestyramine và VIP qua đường mũi, là một thành phần của Phác đồ Shoemaker đối với người phơi nhiễm mycotoxin.

Bà đến sống trong một căn nhà mới, nhưng không may thay điểm ERMI của nó là 7. Bà dành nhiều thời gian bên ngoài cũng như trong căn nhà di động. Bà ấy dùng một máy lọc HEPA di động khi ở trong nhà. Thế rồi, bà bắt đầu thấy sự cải thiện.

Sau sáu tháng, chồng bà ấy viết cho tôi rằng "Carol bây giờ đã tốt hơn nhiều. Bà ấy có thể tham gia những cuộc trò chuyện và thể hiện những phản ứng thích hợp. Đáng chú ý nhất là sự trở lại của tính cách cũng như sự tương tác xã hội. Bà ấy làm việc với các CME (chương trình đào tạo y khoa liên tục) cũng như có thể hiểu và tìm câu trả lời tốt hơn so với khoảng thời gian dài trước kia. Bà ấy rất phấn khích với công việc và có thể làm liên tục trong nhiều giờ".

Để biết được việc liệu bạn có bị phơi nhiễm với các chất độc hại nồng độ cao hay không, hãy bắt đầu từ tiền căn của mình:

◆ Bạn đã từng bị gây mê toàn thân chưa? Nếu có thì bao nhiêu lần?

◆ Bạn có ăn các loại cá có hàm lượng thủy ngân cao như cá ngừ, cá kiếm hay cá mập không? Bao nhiêu lần?

◆ Bạn có nấm mốc trong nhà, xe hơi hoặc nơi làm việc không?

◆ Bạn có ăn thực phẩm đã được chế biến hoặc thực phẩm không có nguồn gốc hữu cơ không?

◆ Bạn có bị ve đốt?

◆ Bạn có dùng bất kỳ loại thuốc nào không?

◆ Bạn có dùng thuốc ức chế bơm proton (PPI) để điều trị chứng trào ngược a-xít dạ dày?

◆ Bạn uống bao nhiêu rượu?

◆ Bạn có trang điểm, dùng thuốc xịt tóc hoặc chất khử mùi không?

◆ Bạn có thường xuyên đổ mồ hôi không? (Đó là một cách quan trọng để loại bỏ các chất độc hại)

◆ Bạn có bị táo bón không? (Nhu động ruột là một cách khác để loại bỏ độc tố)

◆ Bạn có uống ít nhất 1 lít nước tinh khiết hàng ngày không? (Đi tiểu là cách loại bỏ độc tố quan trọng thứ ba)

Một người đàn ông liên hệ với tôi để hỏi về người vợ 52 tuổi của ông ấy, người đã bị suy giảm nhận thức trong hai năm, bắt đầu từ thời kỳ mãn kinh. Bà ấy đã được kê đơn sertraline(zoloft) để điều trị trầm cảm. Bà gặp khó khăn khi viết các tấm séc, thanh toán hóa đơn và hoàn thành các câu nói. Phim chụp PET của bà đã thể hiện gợi ý rõ ràng về bệnh Alzheimer. Khi được hỏi về việc phơi nhiễm với nấm mốc, chồng bà ấy nói: "Không... à, ý là tôi không tính đến đám nấm mốc đen trong tầng hầm, nhưng tôi cho rằng đó không phải là vấn đề".

Nếu bạn bị ngộ độc kim loại – đặc biệt nồng độ thủy ngân cao hoặc tỷ lệ đồng/kẽm cao – thì có một vài cách để điều trị vấn đề này, ví dụ như tạo phức chelate (chelation). Một cách nhẹ nhàng hơn nhưng có hiệu quả tương đương (tôi đã từng nhắc đến khi thảo luận về quá trình cân bằng nội môi kim loại) được gọi là Detox Qube, từ Quicksilver.

Nếu bạn bị ngộ độc do độc chất từ nấm mốc hoặc các vi sinh vật khác – gọi chung là độc tố sinh học – được phát hiện bởi các xét nghiệm và ngưỡng giá trị tôi mô tả ở trên, các phương pháp điều trị tối ưu thường phức tạp và tùy thuộc vào việc phơi nhiễm. Do đó, bạn nên trao đổi với bác sĩ, lý tưởng là một bác sĩ có kinh nghiệm điều trị bệnh liên quan đến độc tố sinh học, chẳng hạn như những người được chứng nhận trong Phác đồ Shoemaker8 hoặc bác sĩ y học chức năng có kinh nghiệm với bệnh lý do độc tố

sinh học[9].

1. Đầu tiên, nếu xét nghiệm ở **Chương 7** cho thấy bạn đang mang các tác nhân gây bệnh như MARCoNS hoặc nấm mốc, bác sĩ lâm sàng của bạn nên điều trị chúng giống như cách tôi đã mô tả ở trên trong phần hệ vi khuẩn thường trú ở các xoang.

Có một vài cách để bất hoạt và loại bỏ các độc tố sinh học liên quan đến các tác nhân gây bệnh và tăng nhận thức trong bệnh Alzheimer, MCI hoặc SCI tuýp 3:

◆ Glutathione đường tĩnh mạch, một chất chống oxy hóa và kháng độc tố mạnh, có thể cải thiện trạng thái tinh thần nhanh chóng, nhưng tác dụng của nó thường chỉ kéo dài vài giờ. Việc truyền thuốc hai lần một tuần có thể giúp cải thiện nhận thức một cách bền vững hơn. Một cách khác là bạn có thể tăng cường chất glutathione bằng các dạng glutathione nhũ tương hóa, glutathione phun khí dung hoặc viên nang N-acetylcysteine.

◆ VIP (vasoactive intestinal peptide) dùng qua đường niêm mạc mũi giúp hỗ trợ dinh dưỡng cho não. Nó thường được dùng khi kết quả cấy MARCoNS âm tính. Việc sử dụng những loại thuốc này thường đi kèm sự cải thiện chức năng nhận thức.

◆ Một số loại thực phẩm giúp tăng cường quá trình giải độc. Chúng bao gồm rau thơm, rau họ cải (súp lơ, bông cải xanh, nhiều loại cải bắp, cải xoăn, củ cải đỏ, củ cải trắng, cải Brussels, cải xoong, su hào, củ cải Thụy Điển, rau arugula – xà lách rocket, cải ngựa, củ maca, mù tạt và bắp cải Trung Quốc), trái bơ, atisô, củ cải đường, bồ công anh, tỏi, gừng, bưởi, chanh, dầu ô liu và rong biển.

◆ Bạn có thể tăng nhanh tốc độ thải độc của cơ thể bằng cách gắn kết độc tố trong ruột với cholestyramine, Welchol hoặc guggul (hoặc Chlorella đối với độc tố là kim loại); bằng cách tăng cường bài tiết độc tố thông qua việc tắm xông hơi, sau đó tắm bằng xà phòng không chứa hóa chất làm mềm da (ví dụ Castile); và bằng việc đi tiểu sau khi uống nước lọc.

◆ Người có các bệnh liên quan đến độc tố sinh học thường cải thiện nhiều nhất khi phác đồ điều trị của họ bao gồm sự tối ưu hóa các hormone sinh học.

2. Hai là, sau khi điều trị, cần hồi phục hệ vi sinh vật trường trú tối ưu bằng cách làm theo từng bước tôi đã liệt kê ở đoạn trên về việc bổ sung lợi khuẩn cho vùng mũi và các xoang.

3. Ba là, loại bỏ các nguồn tác nhân gây bệnh. Nếu phương pháp kiểm tra trực quan hoặc điểm số ERMI cho biết có nấm mốc trong nhà, ô tô hoặc nơi làm việc của bạn, bạn có nhiều sự lựa chọn. Bạn có thể dành nhiều thời gian ở ngoài hơn, dù điều này khá giới hạn. Ngoài ra, bạn có thể mua bộ lọc di động HEPA, chẳng hạn như thiết bị từ hãng IQAir. Tôi cũng muốn giới thiệu với bạn cuốn sách tuyệt vời của Tiến sĩ Ritchie Shoemaker về độc tố sinh học, tựa là Surviving Mold (Tạm dịch: Chiến đấu với nấm mốc), để bạn đọc tìm hiểu thêm về các mẹo thực hiện điều này[10].

Chương 9

Sự thành công và Mạng xã hội: Thói quen hằng ngày của hai cá nhân

Sự thành công đồng nghĩa với việc bạn có thể bật cao tới đâu khi rơi xuống đáy

- GEORGE S. PATTON

Julie là một trong những người đã thực hiện rất thành công ReCODE. Cô sẵn lòng kể về thói quen hằng ngày của mình. Cô đã thực hiện phác đồ được 5 năm, vì thế việc điều trị đã dần bao quát được nhiều yếu tố nguy cơ khác nhau và giờ đây được xem là khá toàn diện.

Bạn đừng nản lòng khi nghe như vậy. Như tôi đã từng đề cập, cách điều trị cho mỗi người có tính đặc thù riêng, được điều chỉnh tối ưu tùy theo bệnh tình cụ thể và bạn có thể bắt tay vào thực hiện nhiều yếu tố trong phác đồ cùng một lúc.

JULIE đã bị sốc khi phát hiện rằng mình mang kiểu gen ApoE4 đồng hợp tử. Các triệu chứng nghiêm trọng liên quan đến khả năng nhận thức dần xuất hiện khi cô chỉ mới 49 tuổi. Cô bắt đầu hay đi lạc ở những nơi quen thuộc, không thê nhận diện khuôn mặt người quen và hay quên. Trước khi làm xét nghiệm gen, cô còn không hề nghĩ tới khả năng mình có thê mắc Alzheimer vì cho rằng bản thân chưa bước vào ngưỡng tuổi già. Chẳng may, một trong số những anh chị em họ của cô đã mắc bệnh Alzheimer thể nặng khi đang ở độ tuổi thậm chí còn trẻ hơn cô.

Julie liên lạc với một bác sĩ chuyên khoa nội thần kinh, người có

chuyên môn sâu về mảng Alzheimer. Sau khi chờ đợi hàng tháng để đến lịch hẹn khám, cuối cùng cô cũng gặp được bác sĩ. Cô kể về kết quả xét nghiệm gen và tình trạng triệu chứng của mình, nhờ bác sĩ tư vấn về cách tránh để bệnh nặng hơn. Nếu có thể, cô muốn hồi phục trí nhớ và nhận thức như trước đây. Ông ấy đã thẳng thắn đáp "Chúc cô may mắn" và giải thích rằng không thể hy vọng gì vào chuyện hồi phục như cô mong muốn (buồn thay, nhìn chung là những bác sĩ chuyên khoa thần kinh như chúng tôi không được khen ngợi về cung cách cư xử với bệnh nhân cho lắm).

Julie sớm nhận ra rằng cô không đơn độc. Có khoảng 7 triệu người Mỹ mang hai bản sao (tức là kiểu gen đồng hợp trội) của allele ApoE4 và hơn 99% trong số đó không hề biết điều này. Bên cạnh đó, 75 triệu người Mỹ khác lại mang một bản sao của ApoE4. Như bạn có thể hình dung, việc phát hiện rằng mình có mang gen ApoE4 khi cơ thể bạn đã bắt đầu quá trình suy giảm nhận thức là một sự thực đau lòng.

Kết quả đánh giá nhận thức của Julie cho thầy cô chỉ ở mức bách phân vị thứ 35 so với dân số cùng độ tuổi khi cô bắt đầu điều trị. Tuy nhiên, sau vài tháng làm theo phác đồ, cô nhận thấy những tiến bộ đáng kể và kết quả đánh giá nhận thức của cô tăng đến mức bách phân vị thứ 98. Mức đó duy trì đến thời điểm tôi viết những dòng này đã được 5 năm (và vẫn đang tiếp tục ôn định). Julie rất hài lòng với những thay đổi trong khả năng ghi nhớ, suy nghĩ. Cô đã ghi chú về những yếu tố có ích và gây trở ngại đối với mình. Đây cũng là điều tôi đã nghe thấy nhiều lần ở những bệnh nhân tuân thủ tốt chương trình điều trị.

Sau đây là thói quen hằng ngày của Julie (Cảm ơn cô vì đã chia sẻ với mọi người):

- Tôi thức dậy mà không cần báo thức (dù không phải lúc nào cũng thành công) sau giấc ngủ từ 7 đến 8 tiếng.

- Tôi không ăn sáng mà thưởng thức một ly cà phê nguồn gốc hữu cơ, không kem với một lượng rất nhỏ stevia (trích xuất một loại thảo dược có vị ngọt) nguyên chất 100%. Đây là điều cần thiết đối với tôi. Tôi cảm nhận được những lợi ích to lớn về nhận thức và tinh thần mà một lượng nhỏ cà phê có thể mang lại.

- Nếu tôi thấy đói cồn cào (điều hiếm xảy ra đối với tôi), tôi sẽ uống viên nang MCT (medium-chain triglyceride — triglyceride chuỗi trung bình), tầm 1.000 mg vào buổi sáng để giúp tăng nhẹ lượng

ketone máu (cô ấy sử dụng một thang đo ketone, chỉ tiết ở Phụ lục B) và cố gắng duy trì lượng ketone máu trong khoảng từ 0,5 mmol/L tới 2 mmol/L. Thang đo này đo lường chất betahydroxybutyrate, một trong ba thể ketone. Trạng thái tăng ketone nhẹ này có thê được kích hoạt khi đói, vận động thể lực, ăn chế độ rất ít carbohydrate và giàu chất béo có lợi.

- Tôi sử dụng phương pháp súc miệng bằng dầu dừa theo phương pháp y học cô truyền Ayurvedic trong 5 phút, sau đó đánh răng bằng kem không chứa flour (việc súc miệng bằng dầu đã được áp dụng hàng thế kỷ, nó giúp giảm vi khuẩn gây sâu răng, làm trắng răng và cải thiện hệ vi khuẩn thường trú trong miệng).

- Tôi cố gắng tránh độc tố trong mỹ phẩm hoặc đồ dùng vệ sinh cá nhân. Tôi dùng kem chống nắng và chất khử mùi không chứa nhôm. Tôi ngưng việc dùng sơn bóng cho móng mà thay bằng dầu dừa. Trong nỗ lực sử dụng những sản phẩm an toàn nhất, tôi kiểm tra và đối chiếu tất cả đồ vệ sinh cũng như mỹ phẩm theo dữ liệu của tổ chức Environmental Working Group's Skin Deep tại: http:/Awww.ewg.org/skindeep.

- Tôi uống dâu cá (có chứa 1.000 mg chất DHA) và tinh chất nghệ trước khi tập thê dục để làm tăng yếu tố hướng thần kinh xuất phát từ não (BDNF, brain-derived neurotrophic factor, giúp hỗ trợ các neuron và có tác dụng chống lại bệnh Alzheimer).

- Tôi đi bộ/chạy bộ từ 50 đến 60 phút mỗi ngày — thậm chí trong thời tiết khắc nghiệt — với thiết bị hỗ trợ phù hợp. Tôi có cảm giác tràn trề sinh lực trong cả những ngày thời tiết rất nóng, lạnh, ẩm ướt, tuyết rơi hay nhiều gió. Qua việc thử thách bản thân, tôi trở nên mạnh mẽ hơn. Việc tiếp xúc với thiên nhiên cũng có tác dụng chữa lành và là bệ đỡ cho tôi.

- Trong khi đi bộ, tôi thường nghe nhạc thiên.

- Thỉnh thoảng, tôi thử thách bản thân với những bài tập nhận thức trong khi đi bộ. Tôi cố gắng đọc bảng chữ cái ngược; trừ 100 cho 9, 8, 7... đơn vị rồi cứ thế đếm ngược lại.

- Trước khi ăn món gì đó khi đói, tôi uống một ly nước mát (để ở nhiệt độ phòng) pha chút chanh và/hoặc gừng để thải độc cho cơ thê.

- Tôi ăn bữa đầu tiên trong ngày sau giờ trưa, kết thúc khoảng thời gian nhịn ăn kéo dài từ 15 đến 16 giờ.

- Bữa ăn đầu tiên thường gồm hai trái trứng từ gia cầm nuôi ở đồng cỏ (giàu chất omega-3) với một dĩa lớn rau củ hữu cơ nhiều màu sắc, không tinh bột, trồng tại địa phương. Những lựa chọn quen thuộc của tôi là bông cải, rau chân vịt, xà-lách xoăn và rau củ lên men. Tôi ăn vài miếng khoai lang hoặc cà rốt tươi để bổ sung vitamin A. Tôi sử dụng thoải mái dầu ô liu nguyên chất siêu tinh khiết giàu chất polyphenol (EVOO, extra-virgin olive oil) để ăn kèm các món rau, bổ sung thêm rong biển sấy khô để cung cấp i-ốt và muối Himalaya hồng, thảo mộc tươi và gia vị nêm nêm.

- Tôi dùng chỉ tơ nha khoa và đánh răng lại lần nữa (tôi làm việc này sau mỗi bữa ăn).

- Tôi uống nốt phần còn lại trong "chế độ bổ sung cho buổi sáng", bao gồm vitamin D, và K, (tôi cẩn thận dùng hai thứ này kèm với chế độ ăn giàu vitamin A và chất béo để tăng độ hòa tan và khả dụng sinh học, giúp hấp thu các vitamin). Tôi còn uống ALCAR (acetyl-L-carnitine), citicoline, ubiquinol, PQQ (polyquinoline quinone), gừng, một lượng nhỏ NAC (N-acefylcysteine) và alpha-lipoic acid (tôi uống thêm một liều cho hai loại thuốc cuối vào buổi chiều). Thêm vào đó, tôi dùng vitamin B, (thiamin) để hỗ trợ cân bằng đường huyết; methylcobalamin, methylfolate, và PB5P (pyridoxal-5-phosphate) để giúp duy trì nồng độ homocysteine thấp. Tôi cũng dùng lợi khuẩn loại VSL#3.

- Khi ngồi vào bàn làm việc, tôi tự nhắc nhở mình đứng lên và đi bộ xung quanh từ 10 đến 15 phút mỗi giờ. Khi làm việc tại nhà, đó là dịp tuyệt vời để tôi làm việc nhà - giặt ủi, quét dọn, rửa chén, cắt cỏ, dọn lá ngoài sân,... Tôi đã học cách coi công việc nhà như một điều tích cực, là cách giúp tôi năng động hơn. Cảm giác biết ơn trong công việc cũng giúp tôi giữ thái độ tích cực.

- Tôi đến lớp yoga hai lần mỗi tuần, một chọn lựa rất hữu ích để rèn luyện sức mạnh, sự cân bằng và tập trung. Tôi cô gắng tập luyện hằng ngày.

- Tôi uống một cốc trà xanh Nhật và một ly nước dùng xương (đã loại bỏ chất béo) xuyên suốt trong ngày, nhưng hạn chế ăn vặt.

- Tôi sắp xếp thời gian bổ sung viên resveratrol và NAD (giúp điều hòa làm tăng protein SirT1) một cách điều độ để có được lợi ích tốt nhất. Một số bằng chứng cho rằng chúng có thể cản trở các lợi ích của việc tập thể dục khi áp dụng cùng lúc. Qua kinh nghiệm cá nhân, tôi đã học được rằng thuốc làm cản trở giấc ngủ nếu uống trước khi đi ngủ, nên tôi uống thuốc từ khoảng đầu đến giữa trưa

(vài giờ sau khi tập thể dục) để vẫn có thể cảm nhận được ích lợi tăng cường năng lượng.

- Tôi thường nghỉ tay giữa trưa và thử thách bản thân bằng bài tập não bộ trong 20 phút. Tôi sử dụng cả hai công cụ Lumosity và Brain HQ. Việc thay đổi qua lại giữa hai bài tập này làm tôi luôn thấy mới mẻ. Tôi cố gắng giữ cho tinh thần vui vẻ và không căng thẳng. Mục đích của tôi là đạt được điểm số như ngày hôm trước hoặc cao hơn.

- Tôi thích thiền sau khi làm bài tập não bộ. Chỉ việc để tâm trí trống trải trong 15 phút là đã mang lại lợi ích vô giá, điều này đã được chứng minh.

- Tôi dùng bữa ăn thứ hai vào khoảng từ 5 đến 6 giờ chiều. Bữa tối thường bao gồm cá được đánh bắt tự nhiên (cá hồi đỏ vùng Alaska là món ưa thích của tôi). Tôi dùng món này với một lượng lớn rau củ trộn gồm nhiều rau tươi, bắp cải đỏ, bơ, các loại quả hạch, hạt và nhiều loại rau củ không chứa tinh bột.

Tôi dùng muối hồng Himalaya, hạt rong biển, thảo mộc tươi và gia vị để nêm cùng với giấm balsamic chất lượng cao, chanh và nhiều dầu ô liu siêu nguyên chất giàu polyphenol (EVOO, extra-virgin olive oil). Thỉnh thoảng, tôi dùng một lượng rất nhỏ (khoảng 60 mi) rượu vang như rượu cabernet.

- Sau bữa tối, tôi thích đi bộ cùng với chồng hoặc bạn bè, và trò chuyện với những người hàng xóm dọc đường. Tôi cũng thích chèo thuyền kayak ngoài hồ sau bữa tối.

- Vài lần mỗi tuần, tôi chọn thưởng thức món tráng miệng. Tôi thích quả óc chó hữu cơ nguyên chất và hạnh nhân thái lát, dùng kèm với cơm dừa, một ít dâu nguyên trái hữu cơ tự nhiên mọng nước, kefir không đường (một loại nâm sữa, hay còn gọi là nắm tuyết Tây Tạng, lấy từ các con bò A2) với một lượng nhỏ cỏ ngọt stevia nguyên chất 100% để tạo vị ngọt. Một món khác tôi có thể dùng là một miếng chocolate đen (hàm lượng cacao từ 86% trở lên).

- Tôi không ăn gì sau 7 giờ tối và cố gắng đi ngủ vào lúc 10 giờ. Một vài giờ trước khi ngủ, tôi mang kính chặn ánh sáng xanh. Tôi cố gắng dùng đèn mờ vào thời điểm này và tránh vận động thể lực, những công việc có tính kích thích hoặc các cuộc đối thoại. Tôi dùng các phần mềm ngăn chặn ánh sáng xanh trên laptop, điện thoại và máy tính bảng.

- Tôi dùng thuốc bổ sung vi chất một tiếng trước hoặc ngay trước khi ngủ. Những viên này chứa magnesium dạng magnesium citrate (magnesium threonate thường gây buôn ngủ quá mức đối với tôi), ashwagandha và melatonin. Tôi cũng dùng một lượng nhỏ NAC (N-acetylcysteine) và alpha-lipoic acid cùng với một loại lợi khuẩn khác - MegaSporeBiotic.

- Tôi dùng testosterone và estrogen — dạng dùng ngoài da vào buổi tối (cùng với miếng dán estrogen hai lần mỗi tuần) — và uống một liều progesterone mỗi buổi chiều.

- Bởi vì chồng tôi là phi công, anh ấy thường làm việc trái giờ bình thường, nên tôi ngủ riêng ở phòng khác. Anh ấy phải dậy rất sớm hoặc về nhà vào giữa đêm.

- Tôi để phòng ngủ tối hoàn toàn trước khi ngủ. Bất cứ nguồn sáng nào cũng ngăn cản sự sản xuất melatonin. Mọi thiết bị điện tử trong phòng ngủ của tôi đều có màn chắn bức xạ và được đặt ở chế độ máy bay trước lúc ngủ. Tôi duy trì nhiệt độ phòng ngủ mát mẻ và thoa tinh dầu hoa oải hương hoặc hương thảo lên ga trải giường để giúp bản thân thư giãn, thúc đẩy một giấc ngủ khỏe mạnh.

Bạn đọc đừng lo lắng – tôi không thách bạn phải nhớ những điều này đâu! Bạn cần hiểu rằng mỗi cá nhân lại có phương thức phù hợp riêng, vì vậy cách này có thể không phải là cách tốt nhất đối với bạn. Hãy nhớ, bạn không cần bắt đầu mọi thành phần trong kế hoạch điều trị của bạn cùng lúc. Tương tự, phác đồ cũng không cản trở bất cứ thuốc nào bạn được kê đơn để điều trị việc suy giảm nhận thức.

Trong thực tế, nếu bạn áp dụng chung với bất cứ thuốc nào, phác đồ nhiều khả năng sẽ giúp thuốc có hiệu quả hơn. Tuy vậy, điểm quan trọng là phải bắt đầu phác đồ này sớm nhất có thể, ngay khi các triệu chứng bắt đầu xuất hiện hoặc ngay khi bạn phát hiện ra rằng bạn có nguy cơ bị suy giảm nhận thức qua kết quả xét nghiệm gen, tiền sử gia đình, xét nghiệm máu hoặc kết quả hình ảnh học.

Để so sánh, dưới đây là chương trình mà Kelly đang thực hiện, người đã có tiến bộ đáng kể sau khi trải qua thời gian khó khăn vì đi lạc, khó ghi nhớ và khó khăn trong công việc. Tuy nhiên, như bạn sẽ thấy, Kelly đang thực hiện một vài thành phần chưa ở mức tối ưu và không bao gồm hết những thành phần được đề nghị cho cô (cô cũng phần nào cố chấp về việc xem xét những điều chỉnh

được bác sĩ đề nghị!). Điều cốt yếu không nằm ở chỗ cô ấy đang thực hiện mọi thứ tối ưu – cô ấy đúng là chưa đạt đến mức đó – mà là cô ấy đã tự theo dõi được tiến triển nhận thức của mình. Khi nó suy giảm, cô ấy sẽ cố gắng tối ưu hóa một lần nữa. Tất nhiên, tôi tin rằng cô ấy có thể cải thiện triệu chứng nhiều hơn nữa nếu cô ấy tối ưu hóa chương trình ngay, nhưng tôi vẫn chưa thuyết phục được cô ấy về điều này, và cô ấy vẫn đang làm rất tốt!

Đây là phác đồ của Kelly:

◆ Ngủ bảy đến tám giờ mỗi tối, uống 3 mg melatonin trước giờ ngủ và 500 mg tryptophan (giảm trằn trọc nếu bạn thức giấc vào giữa đêm). Cô ấy sử dụng công cụ theo dõi giấc ngủ trên điện thoại để đo lường xem cô ấy ngủ được bao nhiêu.

◆ Nhịn đói mười hai giờ mỗi đêm.

◆ Tập aerobic trong khoảng 30 đến 45 phút mỗi ngày, sáu ngày mỗi tuần.

◆ Tập yoga trong khoảng 60 đến 90 phút, năm lần mỗi tuần.

◆ Tập Thiền siêu việt từ 20 đến 30 phút, hai lần mỗi ngày.

◆ Chế độ ăn không gluten, ít đường, chủ yếu là rau củ. Cô ấy uống cà phê và thỉnh thoảng là rượu vang.

◆ Kelly dùng liệu pháp thay thế hormone (HRT, hormone-replacement therapy), nhưng các hormone này tương đồng sinh học: 2,5 mg medroxyprogesterone uống cách ngày và 2mg estradiol uống (estradiol nên được dùng qua đường âm đạo, không phải đường uống, bởi vì có khả năng gây độc gan cũng như nồng độ thuốc sẽ cải thiện khi dùng đường âm đạo).

◆ Sử dụng 88 mcg levothyroxin (T4) mỗi ngày và thêm một liều vào thứ bảy (Điều này vẫn ổn miễn là có sự chuyển đổi đầy đủ từ T4 tiền chất sang dạng T3 hoạt động. Tuy nhiên, đối với nhiều người, việc đơn thuần uống dạng T4 tiền chất là không đủ).

◆ Dùng 3.000 IU dầu cá mỗi ngày.

◆ Dùng 2.000 IU vitamin D3 mỗi ngày (bất cứ liều nào trên 1.000 IU cũng nên uống kèm với 100 đến 250 mcg vitamin K2).

◆ Uống viên vitamin tổng hợp mỗi ngày.

◆ Sử dụng 500 mg citicoline mỗi ngày.

◆ Dùng 2.100 mg tinh chất nghệ mỗi ngày (nên uống khi dạ dày trống hoặc uống kèm với một loại chất béo có lợi để dễ hấp thu).

◆ Sử dụng 250 mg bacopa monnieri hằng ngày (tốt nhất là dùng hai lần mỗi ngày).

◆ Dùng 1.000 mg ashwagandha mỗi ngày.

◆ Sử dụng lợi khuẩn và ba muỗng nấm men dinh dưỡng.

Kelly không thực hiện bất cứ bài tập não bộ hoặc bài tập sức mạnh cơ bắp nào, dùng liệu pháp thay thế hormone chưa tối ưu (cô dùng cách uống thay vì đặt âm đạo, nên chọn estradiol vì tương đồng sinh học), có thể dùng liệu pháp điều trị tuyến giáp không tối ưu, không bổ sung i-ốt (ở một số người, hàm lượng hormone tuyến giáp thấp do thiếu hụt i-ốt) và không được khám đánh giá hoạt động của hệ miễn dịch bẩm sinh. Thế nên, ta không thể biết điều này có góp phần vào triệu chứng thay đổi nhận thức của cô ấy không. Cô ấy không dùng resveratrol hoặc magnesium threonate và không kiểm tra xem bản thân có đạt trạng thái tăng ketone máu nhẹ hay không. Cô cũng không dùng dầu MCT. Tuy nhiên, những gì cô ấy đã làm đang có tác dụng rất tốt cho cô và miễn là cô ấy theo dõi tình trạng bản thân, tối ưu hóa chương trình khi nhận ra sự tiến bộ đang đình trệ, và cô ấy sẽ ổn.

Như bạn có thể thấy, thực tế là Kelly vẫn đang làm tốt dù cô chưa tuân thủ mọi khía cạnh của ReCODE, thay đổi một vài thứ vẫn còn tốt hơn là không làm gì, nhưng chắc chắn thay đổi tất cả còn tốt hơn nữa.

Tôi đã từng nói về việc Julie mang kiểu gen ApoE4 đồng hợp tử, nghĩa là cô ấy mang hai bản sao của biến thể gen này – vốn là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất đối với bệnh Alzheimer và làm tăng nguy cơ một người mắc Alzheimer gấp mười lần so với dân số chung. Cô ấy đã tìm thấy một trang mạng xã hội: ApoE4.info. Đây là nơi tập hợp nhiều người đã được phát hiện mang gen ApoE4 (cả đồng hợp lẫn dị hợp – nghĩa là một hoặc hai bản sao) qua xét nghiệm di truyền trên khắp thế giới. Họ đều từng nghe nhiều lý lẽ cho rằng không gì có thể trì hoãn, ngăn cản hoặc đảo ngược viễn cảnh mắc bệnh Alzheimer. Nhiều người từng cảm thấy vô vọng và đơn độc. Họ bắt đầu tán gẫu trên mạng một vài năm trước và sau đó thành lập ApoE4.info.

Trên trang mạng này, mọi người chia sẻ và thảo luận về những

nghiên cứu, trao đổi với những chuyên gia, so sánh những lời khuyên lẫn chiến lược điều trị và thậm chí tiến hành thứ mà họ gọi là "thí nghiệm n = 1" – nghĩa là họ cố gắng thử một vài cách điều trị trên chính bản thân họ (tượng trưng cho số 1) và sau đó chia sẻ với người khác. Ví dụ như theo dõi các kết quả xét nghiệm chỉ dấu sinh học, cách thực hiện một phương thức nhất định nào đó đã có hiệu quả với bản thân họ. Trong đa số trường hợp, họ chia sẻ bất cứ mẩu thông tin nào có thể có ích dù nó có thể trái ngược với ý kiến bác sĩ của họ. Những thành viên, người đăng các bài viết dưới sự trợ giúp của công cụ ẩn danh, giúp đỡ lẫn nhau đọc và diễn giải một khối lượng khổng lồ kiến thức y khoa về bệnh Alzheimer và ApoE4.

Khi Archimede (sống vào thế kỷ thứ 3 trước công nguyên) nói rằng "Cho tôi một đòn bẩy đủ dài và một nơi để làm điểm tựa, tôi sẽ nâng cả Trái đất lên", có lẽ ông ấy không biết rằng phiên bản đòn bẩy của thế kỷ 21 trong ý ông từng đề cập nay được tạo ra từ silicon, các điện tử và mạng lưới synapse chọn lọc tập hợp hàng tỷ hệ thần kinh khác. Dù sao đi nữa, tôi nghĩ ông ấy sẽ đồng ý rằng mạng lưới xã hội đang thực sự thay đổi thế giới. Tôi đã thấy cách nó thúc đẩy con người nắm quyền điều khiển nhận thức của họ theo cách mà họ từng không thể nếu như họ không phải là một phần của mạng lưới xã hội đó.

Vào tháng 5 năm 2015, các thành viên của ApoE4.info gặp nhau lần đầu tiên tại Viện nghiên cứu lão hóa Buck (Buck Institute for Research on Aging). Nhiều người đã và đang thực hiện phác đồ điều trị mà tôi từng công bố khoa học vài tháng trước đó. Sau một vài bài giảng, chúng tôi ngồi quanh một bàn lớn trong phòng có vách kính nằm ngay ngoài giếng trời, mỗi thành viên lần lượt kể về câu chuyện của họ: sự bất lực của bác sĩ, thái độ hoàn toàn tự tin của các chuyên gia khi tuyên bố rằng không có cách điều trị hiệu quả nào cho bệnh Alzheimer, sự tuyệt vọng của gia đình, sự giúp đỡ của các bệnh nhân và bệnh nhân tiềm năng (hầu hết là những người mang gen ApoE4 mà chưa biểu hiện dấu hiệu suy giảm nhận thức).

Đó là một trong những sự kiện đáng nhớ nhất mà tôi đã từng chứng kiến, nhiều câu chuyện buồn nhưng đầy hy vọng, mọi người tự giới thiệu mình bằng tên tài khoản của họ: "Tôi là Go Girl" hoặc "Tôi là Lost at C". Những người khác sẽ đồng thanh "Ồ, bạn là Go Girl!" hoặc "Ồ, bạn là Lost at C à?" vì đã từng đọc rất nhiều bài đăng của những người ấy. Có những giọt nước mắt rơi, có những cái lắc đầu. Lần đầu tiên, hy vọng đã được nhen nhóm lên khi mọi người chia sẻ câu chuyện về sự tiến bộ của họ.

Các thành viên của ApoE4 tập hợp với nhau lần nữa vào tháng 8 năm 2016 tại một hội nghị chuyên đề về sức khỏe (Ancestral Health Symposium) ở Boulder, Colorado. Tôi cũng có mặt tại đó. Đó là một sự kiện đầy cảm xúc và truyền cảm hứng. Gần như tất cả trong số gần 600 thành viên của ApoE4.info đang thực hiện một vài biến thể của chương trình ReCODE. Họ chia sẻ câu chuyện của bản thân. Một lần nữa, họ mô tả lại cảm giác thất vọng khi biết về kiểu gen ApoE4 của bản thân.

Một trong những thành viên là nhà khoa học chia sẻ với cả nhóm rằng cô đã tham gia trang mạng này một vài tháng trước, đã nghe về nhiều câu chuyện thành công và vì vậy trở nên khá lạc quan khi đối diện với vấn đề của mình. Cô không còn cảm thấy vô vọng hoặc sợ hãi về tương lai. Cô ấy biết nhiều người đã làm rất tốt chương trình và do đó tràn trề hy vọng rằng cô ấy rồi sẽ ổn.

Chúng tôi ở tầng thứ năm của Tòa nhà Tưởng niệm của Đại học Colorado. Đó là một ngày thứ Bảy tháng Tám đầy tuyệt vời. Tôi hít thở thật sâu và nhắm mắt lại trong một khoảnh khắc. Đây là một người phụ nữ, người đã không còn sợ hãi căn bệnh Alzheimer, không phải vì cô ấy "điếc không sợ súng", vì được trấn an, bị cách ly hay khước từ, mà bởi vì cô ấy đã có tư duy phân tích và thông minh. Cô ấy nhận thức được sự thành công của nhiều người trên trang ApoE4. info, thấy được nhiều người cùng có gen gây bệnh như mình, nhờ đó cô có sự lạc quan đầy thấu hiểu và hợp lý.

Mối quan tâm hàng đầu của mỗi người khi già đi là mất khả năng nhận thức. Đối với những người bị ảnh hưởng, sự tiến triển đến sa sút trí tuệ nghiêm trọng là một tương lai không thể khắc phục, họ không nhận được gì khác ngoài tin xấu từ mọi chuyên gia. Mạng lưới xã hội với tính đánh giá, so sánh và phân tích liên tục của nó, cùng với cách tiếp cận theo phác đồ được cá nhân hóa, một khối lượng dữ liệu lớn hơn và sự lạc quan một cách kiên định – tất cả những điều này tập hợp lại để bắt đầu thay đổi lịch sử y khoa. Đó là một khoảnh khắc được viết vào những synapse thần kinh của tôi mà tôi sẽ không bao giờ quên.

Mạng lưới xã hội là chìa khóa đến một thế giới không còn sa sút trí tuệ. Việc so sánh những ghi chú, tập hợp những thông tin, xác định vấn đề và những cải tiến liên tục, phát hiện các phát sinh không ngờ đến, chia sẻ những câu chuyện thành công, khuyến khích việc phòng ngừa, hỗ trợ cho bệnh nhân và những người chớm có triệu chứng – tất cả đều được xúc tác bằng mạng lưới xã hội có tính cộng đồng. Những gì hàng trăm thành viên của ApoE4.info đã làm có thể và nên được nhân rộng đến hàng trăm

triệu người trên toàn thế giới, những người sẽ được hưởng lợi từ sự kết nối và hoạt động tương tự.

Tái bút: Có lần, Julie từng thông báo rằng trang mạng ApoE4. info hiện đã có khoảng 800 thành viên và "tầm 99% trong số đó" đang thực hiện một vài biến thể của phác đồ. Họ đang tiếp tục nhận được tin tức về sự cải thiện của nhiều người. Cuộc gọi đó đã làm tôi vui cả ngày.

PHẦN 4
TỐI ƯU HÓA THÀNH CÔNG

Chương 10

Bức tranh toàn diện: Bạn có thể thành công

Bí mật của việc vượt lên trước là hãy bắt đầu.

- MARK TWAIN

Chương sách này tóm tắt lại phác đồ ReCODE, tập trung vào những điểm mấu chốt để việc ứng dụng trở nên dễ nhất có thể và cung cấp thêm sự lựa chọn điều trị khi cần thiết. Như bạn sẽ thấy, nó khá đơn giản. Tất cả những thông tin khoa học, tất cả kết quả xét nghiệm và các biến thể trong điều trị mà các chương trước đã mô tả chi tiết được đúc kết lại thành 5 yếu tố then chốt tác động lên sự sa sút trí tuệ ở hầu hết mọi người. Trong đó, không có điều gì là không thể can thiệp hiệu quả:

1. Sự đề kháng insulin

2. Viêm/nhiễm trùng

3. Việc tối ưu hóa hormone, chất dinh dưỡng và yếu tố hướng thần kinh

4. Các độc chất (hóa học, sinh học và vật lý)

5. Sự phục hồi và bảo vệ các synapse bị mất (hoặc bị rối loạn chức năng)

ReCODE: Phác đồ cơ bản

Can thiệp điều trị	Lưu ý
Chế độ ăn: Ketoflex 12/3	Mức ketone máu mục tiêu: 0,5-4 mmol/L
Vận động: các bài tập sức bền và sức mạnh, 30-60 phút, 5 đến 6 lần/tuần	Tăng dần bài tập một cách chậm rãi, giúp bảo vệ tim mạch
Ngủ: 7-8 giờ; melatonin 0,5-3 mg; Trp (Tryptophan) nếu bị tình trạng suy tư gây khó ngủ; thực hiện các biện pháp vệ sinh giấc ngủ	Cần loại trừ tình trạng ngưng thở khi ngủ
Giảm căng thẳng: tập thiền nói chung hoặc phương pháp thiền Neural Agility; yoga; âm nhạc; phương pháp thở bụng (thở bằng cơ hoành)	
Các bài tập trí não: 30 phút x 3 lần/tuần, hoặc 10-20 phút x 5-6 lần/tuần	
Dầu MCT (medium-chain triglyceride oil) 1-3 g x 2 lần/ngày	Khi độ nhạy cảm insulin đã phục hồi, ta có thể giảm dần lượng dầu MCT và thay bằng dầu ô liu siêu tinh khiết, các a-xít béo đơn không bão hòa và các a-xít béo đa không bão hòa
Curcumin 1 g x 2 lần/ngày (hoặc turmeric)	Uống khi đói hoặc dùng kèm các loại chất béo có ích
Ashwagandha 500 mg x 2 lần/ngày	Dùng sau ăn
Bacopa monnieri 250-500 mg x 2 lần/ngày	Dùng sau ăn
Gotu kola 500mg x 1 hoặc 2 lần/ngày	Giúp tỉnh táo và tập trung
Các loại thảo dược khác được chỉ định	Xem phần liên quan đến chỉ định của rhodiola, hericium, shankhpushpi, triphala, guduchi, guggul
Magnesium threonate 2 g/ngày	Có thể gây buồn ngủ, nên uống buổi tối
Ubiquinol 100 mg	
PQQ 10-20 mg	
Resveratrol 100 mg	
Nicotinamide riboside 100 mg	
Omega-3: DHA 1 g, EPA 0,5-1 g	

Can thiệp điều trị	Lưu ý
Liposomal glutathione 250 mg x 2 lần/ngày	
Probiotics và prebiotics	Nếu bệnh nhân bị hội chứng tăng tính thấm ruột (leaky gut), cần điều trị hội chứng này trước
Vitamin D và vitamin K_2 (MK7)	Nồng độ vitamin D mục tiêu từ 50-80
Hỗn hợp tocopherols và tocotrienols 800 IU	Nồng độ vitamin E mục tiêu từ 12-20
Liệu pháp hormone thay thế tương đồng sinh học	Tối ưu hóa nồng độ các hormone, bao gồm hormone giáp, thượng thận và sinh dục
SPM (specialized pro-resolving mediators) x 1 tháng	Nếu hs-CRP > 1,0
Methylcobalamin 1 mg, methylfolate 0,8-5 mg, P5P 20-50 mg	Nếu homocysteine > 6; nếu vitamin B_{12} < 500
Alpha-lipoic acid 100 mg, N-acetylcysteine 500 mg, quế ¼ muỗng cà phê, berberine 300-500 mg x 3 lần/ngày hoặc metformin	Nếu insulin lúc đói > 4,5; hoặc đường huyết đói > 90; hoặc HbA1c > 5,5
Kẽm picolinate 25-50 mg, alpha-lipoic acid 100 mg, N-acetylcysteine 500 mg, P5P 50 mg, Mn 15 mg, vitamin C 1-4 g	Nếu nồng độ kẽm < 80 hoặc tỷ lệ đồng:kẽm > 1:3
SAM-e 200-1.600 mg hoặc folate 5 mg	Nếu bệnh nhân có trầm cảm
Cân nhắc dùng huperzine A 200 mcg	Dùng sau 3 tháng điều trị phác đồ, nếu trí nhớ là vấn đề chính yếu và bệnh nhân không đang dùng donepezil (Aricept)
Đánh giá và điều trị CIRS (cholestyramine, VIP dùng đường mũi,...)	Nếu đánh giá lâm sàng cho thấy bệnh nhân thuộc tuýp 3 (nồng độ C4a cao, TGF-β1 cao, MSH thấp,...)
Phác đồ thải độc	Nếu phát hiện ngộ độc kim loại hoặc các độc chất sinh học
Thuốc kháng sinh hoặc kháng virus đặc hiệu	Nếu bệnh nhân có nhiễm trùng
Dừng hoặc giảm thiểu các thuốc can thiệp vào chức năng nhận thức	Ví dụ: thuốc thuộc nhóm statin (giảm cholesterol máu), PPI (ức chế bơm proton ở dạ dày), benzodiazepine (giảm đau, an thần),...

Phần tóm tắt khá đơn giản, nhưng việc triển khai mới là chìa khóa của vấn đề. Bạn hoàn toàn có thể thực hiện nó!

Khi ngày càng nhiều người ứng dụng phương pháp ReCODE, tôi có

cơ hội quan sát những biện pháp can thiệp có khả năng thành công cao nhất. Một vài biện pháp cho thấy thành công rõ rệt, trong khi một số khác không thành công bằng.

1. Bạn càng điều trị sớm, tác dụng bảo vệ của phác đồ và sự hồi phục hoàn toàn càng cao. Một phụ nữ nói với tôi bà ấy không sẵn sàng để bắt đầu phác đồ này. "Các triệu chứng của tôi hãy còn ở giai đoạn sớm mà, khi nào bệnh tiến triển thêm tôi sẽ đến bác sĩ để điều trị", bà nói.

Không, một ngàn lần không!! Bạn càng bắt đầu sớm càng tốt, bởi vì quá trình sinh lý bệnh dẫn đến Alzheimer tiến triển trong suốt vài chục năm. Điều làm nhiều người cho rằng "còn sớm" về mặt triệu chứng thực tế không hề sớm chút nào về mặt tiến triển của bệnh tật.

Trong trường hợp lý tưởng, phác đồ này nên được thực hiện như một cách điều trị dự phòng. Hầu như ai cũng biết rằng, khi bạn bước sang tuổi 50, bạn nên đi nội soi đại tràng để tầm soát ung thư đường tiêu hóa. Vậy nên, khi bạn đến 45 tuổi hoặc một thời điểm sớm nhất ngay sau đó, bạn nên cân nhắc "tầm soát nhận thức" như tôi đã mô tả ở Chương 7.

Việc kiểm tra các xét nghiệm di truyền học, hóa sinh, chức năng nhận thức và hình ảnh học (xét nghiệm hình ảnh học là tùy chọn nếu bạn không có triệu chứng gì) khá dễ dàng và ngày càng dễ dàng hơn. Nếu bạn quyết định không điều trị dự phòng thì khi bạn bắt đầu có biểu hiện sa sút trí tuệ, bạn cần đến bác sĩ để được thăm khám và điều trị sớm nhất có thể.

Cho đến nay, tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán suy giảm nhận thức chủ quan (SCI) đã cải thiện bệnh khi điều trị với phác đồ này, vì thế bạn đừng nên trì hoãn điều trị một khi đã mắc bệnh.

2. Hãy "đồng hành" với bác sĩ ít nhất 6 tháng. Việc thay đổi hành vi vốn chẳng dễ dàng, vì thế đừng tự trách mình nếu bạn cần một khoảng thời gian để điều chỉnh chế độ ăn, giấc ngủ và luyện tập như bảng mô tả ở trên. Mọi việc trở nên dễ hơn sau 1-2 tháng, nên bạn hãy cố duy trì cho đến lúc đó! Bạn cần thật sự tuân thủ phác đồ, chiến đấu với bệnh tật của chính bạn trong vòng khoảng 6 tháng để thấy được những hiệu quả tích cực. Việc chỉ làm một chút phần này hay phần khác và lờ đi toàn bộ việc điều trị còn lại thường sẽ không giúp ích gì cho bạn.

KHI LAURA Ở ĐỘ TUỔI 75, bà bắt đầu bị mất trí nhớ. Mẹ của bà

cũng từng bị lú lẫn nặng ở tuổi 70. Khi thăm khám Laura, bác sĩ chẩn đoán bà bị nhiều rối loạn chuyển hóa, bao gồm bất thường nồng độ hormone, tăng homocysteine và giảm vitamin B_{12}. Tất cả điều có thể điều trị được. Sau vài tháng tuân thủ phác đồ ReCODE, bà đã trở nên minh mẫn hơn và tương tác tốt hơn. Tuy nhiên, sau đó bà bắt đầu suy giảm nhận thức trở lại, hóa ra bà đã ngưng thực hiện nhiều phần trong phác đồ.

Khi tôi trò chuyện với bà và gia đình, bà đưa ra nhiều lý do và biện bạch. Bà nói rằng bà thích ăn đồ ngọt và không thể kiêng chúng được, bà cũng chẳng thích tập thể dục cũng như không muốn thay đổi chế độ dinh dưỡng. Một chuyên viên sức khỏe đã dành nhiều thời gian để giúp bà, nhưng bà không muốn áp dụng pác đồ này dù đã thấy những kết quả tốt trước đó. Ngay cả gia đình cũng không làm bà thay đổi ý kiến, bà cứ thế ngày một sa sút thêm.

Đúng là thay đổi chế độ ăn rất khó khăn, đặc biệt là khi nhiều người không có niềm tin rằng việc ăn uống có tác động lớn đến nhận thức và nguy cơ sa sút trí tuệ, mặc dù đã có nhiều nghiên cứu – ví dụ nghiên cứu về chế độ ăn vùng Địa Trung Hải – đã chứng minh điều này (Khi chúng tôi tiến hành cử các chuyên viên sức khỏe đến thăm bệnh những người đang điều trị với phác đồ, mọi người thường không trung thực khi trả lời về chế độ ăn!).

Nhiều sự thay đổi hành vi trong phác đồ rất quan trọng, có thể cải thiện nhận thức. Mỗi thứ đều có vai trò riêng, vì thế bạn cần kiên nhẫn. Chúng tôi nhận ra rằng, vai trò của chuyên viên sức khỏe rất có ích, có thể giúp bệnh nhân tạo ra các thay đổi cần thiết. Sự hỗ trợ của người vợ/chồng, các thành viên gia đình và bác sĩ điều trị cũng đóng vai trò tương tự.

3. Cần tìm hiểu vấn đề cụ thể nằm ở đâu, đừng điều trị mù. Tôi thường được hỏi biện pháp can thiệp nào trong phác đồ là quan trọng nhất. Có phải là dinh dưỡng không? Hay các hormone? Hay giải quyết tình trạng viêm? Hay là cái gì khác? Câu trả lời là đây: cần phải đánh giá bệnh nhân kỹ càng, như tôi đã giải thích trong **Chương 7**. Chỉ khi đó bạn và bác sĩ của mình mới có thể nhận diện yếu tố nào góp phần làm bạn sa sút trí tuệ.

Hơn nữa, nếu chức năng nhận thức của bạn không cải thiện trong vòng vài tháng điều trị theo phác đồ ReCODE, bạn cần xem lại điều gì đang cản trở sự hồi phục bệnh. Điển hình, sẽ có từ 10 đến 25 xét nghiệm cho thấy kết quả chưa được tối ưu. Việc biết được các kết quả xét nghiệm cụ thể sẽ giúp bạn tập trung vào những biện pháp tương ứng trong phác đồ ReCODE nhằm cải thiện

chúng – và tôi hy vọng rằng điều này cũng cho bạn thêm động lực để đừng "ăn gian" khi thực hiện việc thay đổi hành vi đó nhé!

4. Luôn duy trì việc điều trị tối ưu. Một trong những khác biệt chính yếu giữa ReCODE và các biện pháp đơn trị liệu (dùng 1 loại thuốc) tiêu chuẩn là bạn luôn cần tiếp tục tối ưu hóa việc điều trị. Hết lần này đến lần khác, chúng tôi quan sát thấy, khi điều chỉnh việc điều trị tùy theo các kết quả xét nghiệm và đáp ứng của bệnh nhân, chức năng nhận thức tiếp tục cải thiện tốt hơn. Điều này đặc biệt đúng với những người quan tâm đến việc theo dõi sự tiến bộ của mình.

Dĩ nhiên, bạn có thể theo dõi sự cải thiện chức năng nhận thức qua các bài kiểm tra (test) tâm lý - thần kinh định tính trên mạng như BrainHQ, Lumosity, Dakim, Cogstate và nhiều loại khác nữa. Ngay cả khi bạn thấy triệu chứng của mình đã cải thiện, việc lặp lại xét nghiệm mỗi 4-6 tháng nhằm phát hiện những yếu tố chưa đạt mức tối ưu và thực hiện các bài test nhận thức sẽ giúp bạn biết được diễn tiến bệnh của mình như thế nào.

Quá trình này giống như chạy marathon, không phải chạy nước rút, vì thế bạn hãy tiếp tục điều trị tối ưu. Có thể bạn sẽ ngạc nhiên bởi sự cải thiện không ngừng chức năng nhận thức của mình đấy.

5. Hãy lưu tâm đến các kết quả xét nghiệm. Có một định mức bạn cần vượt qua để quá trình tạo synapse (bảo tồn các synapse, tạo ra và duy trì trí nhớ) hoạt động trội hơn quá trình hủy synapse (phá hủy synapse, dẫn đến sa sút trí nhớ và chức năng nhận thức). Khi bạn được thăm khám để nhận diện các yếu tố tiềm tàng làm sụt giảm trí tuệ, bạn sẽ không biết chắc chắn cần phải điều trị tối ưu bao nhiêu trong số đó là đủ để giúp bạn đạt được định mức nói trên, để việc hủy synapse không còn lấn át quá trình tạo synapse. Hiện cũng chưa có phương pháp đo lường trực tiếp nào để xác định định mức này, nó có thể rất khác nhau giữa mỗi người. Vì thế, điều quan trọng vẫn là điều trị tối ưu nhiều yếu tố nhất có thể.

DIANE bắt đầu bị mất trí nhớ ở giai đoạn quanh tuổi mãn kinh, và tình trạng này càng trầm trọng hơn sau mãn kinh. Cô đáp ứng rất tốt với phác đồ ReCODE. Tuy nhiên, sau một năm, cô nhận ra trí nhớ của mình lại bắt đầu tệ đi, vì thế cô ghi chép vào nhật ký thời điểm mà trí nhớ của cô suy giảm. Dù vậy, Diane không trở lại bác sĩ để tái khám ngay sau đó. Mãi đến khi cô đi khám lại, bác sĩ mới phát hiện nồng độ estradiol của cô đã giảm từ mức > 100pg/ml

xuống còn 0. Hóa ra là, người bác sĩ phụ khoa của cô đã thay đổi cách dùng estradiol kê toa cho cô từ đường âm đạo (hấp thu rất tốt) sang dạng hấp thu dưới da (sự hấp thu kém hơn). Các vấn đề về trí nhớ của cô cũng xấu hiện trong vòng vài tháng sau sự thay đổi này.

Thỉnh thoảng, ta đạt được định mức giúp thúc đẩy việc tạo synapse khi những hormone nhất định trong máu đạt nồng độ tối ưu, đôi khi là do việc ngủ nghỉ được tối ưu, khi khác là do glutathione được tiêm vào tĩnh mạch, do giảm căng thẳng hoặc do đảm bảo được lượng ketone tăng nhẹ trong máu. Ý tôi là cần chú trọng vào chi tiết cụ thể. Khi bạn làm đúng, các chỉ số chuyển hóa sẽ thể hiện điều đó, và bạn sẽ có cơ hội tốt nhất để cải thiện thành công chức năng nhận thức.

6. Thực hiện những gì trong khả năng – bạn không nhất thiết phải thực hiện toàn bộ chi tiết phác đồ ReCODE. Một khi bạn vượt qua ngưỡng bảo tồn/phá hủy synapse, bạn đang ở trạng thái lành mạnh. Bệnh nhân Số 0 đã đạt được những kết quả rất khả quan khi tuân thủ 12 trong số 36 khuyến nghị.

Thực hiện một số lượng giới hạn những khuyến cáo trong phác đồ sẽ không đảm bảo việc mang lại hiệu quả cho mọi người. Miễn là những yếu tố góp phần làm sa sút trí tuệ vẫn hiện diện, bạn vẫn có nguy cơ. Vì thế, hãy cố gắng không bỏ qua bất kỳ thành phần nào trong phác đồ. Việc giải quyết được những yếu tố quan trọng nhất cho thấy kết quả tích cực với nhiều bệnh nhân.

7. Với mỗi điều chỉnh trong phác đồ, hãy cố gắng nhận diện những thay đổi tương ứng của chức năng nhận thức theo hướng tốt hơn, xấu đi hay không thay đổi. Những kết quả tạm thời liên quan đến sự điều chỉnh không nhất thiết phải có quan hệ nhân quả. Nhưng tôi muốn nhắc lại rằng những người có trạng thái chuyển hóa, kết quả xét nghiệm và các chỉ số đáp ứng với nhiều phần trong kế hoạch điều trị cá nhân hóa của họ là những người có sự cải thiện nhận thức ngoạn mục nhất, xét về lâu dài. Bạn cũng hãy nhớ, sự sụt giảm nhận thức, hay nói chung là thoái hóa thần kinh, có tính tiến triển. Nói cách khác, chúng vốn sẽ tiến triển ngày một tệ hơn.

Vì thế, khi bệnh không tiến triển, nghĩa là không xấu đi, đó chưa phải là kết quả tối ưu. Đây thường là dấu hiệu đầu tiên cho thấy bạn đang đi đúng hướng. Thậm chí một chút cải thiện nho nhỏ thôi cũng là một dấu hiệu rất khả quan, bởi vì nó đồng nghĩa với việc bạn đã ngăn chặn được sự tiến triển xấu đi, lật ngược được

thế cờ, và đang tiến bộ đúng hướng.

8. Đừng để sự cầu toàn lấn át những tiến bộ khả quan. Chừng nào bạn vẫn có mức insulin máu khi đói tăng cao, có sự đề kháng insulin, bị viêm mãn tính, có sự sụt giảm các hormone hoặc tiếp xúc với những yếu tố gây sa sút trí tuệ, tình trạng nhận thức của bạn nhiều khả năng sẽ không cải thiện. Bộ não sẽ tiếp tục sản xuất ra amyloid như một đáp ứng bảo vệ trước những mối đe dọa này và amyloid sẽ phóng thích bộ tứ phá hủy thần kinh.

Khi tất cả những chỉ số chuyển hóa và độc chất này bắt đầu được cải thiện, chẳng còn lý do nào để bộ não sản xuất amyloid và bạn thường sẽ bắt đầu thấy sự tiến bộ trong chức năng nhận thức của mình – thậm chí ngay cả khi kết quả xét nghiệm chưa đạt đến mức tối ưu. Để tôi cho bạn thấy một trường hợp bệnh nhân, người từng có bất thường trong 24 chỉ số xét nghiệm chuyển hóa và độc chất, đã tiến bộ như thế nào trong 10 tháng điều trị với ReCODE.

66M ApoE4/3	2014	2015 (sau 10 tháng điều trị bằng ReCODE)
Insulin lúc đói	32	8
Hs-CRP	9.9	3
Homocysteine	15	8
Vitamin D_3	21	40
Triệu chứng	Khó khăn trong sinh hoạt cá nhân	Làm việc toàn thời gian

Bệnh nhân này không chỉ có tiến bộ về chức năng nhận thức. Hình ảnh MRI của ông ấy còn thể hiện sự cải thiện rõ rệt. Như bạn thấy, điều này xảy ra song song với sự cải thiện trong các xét nghiệm chuyển hóa ở trên, mặc dù bệnh nhân chưa đạt đến chỉ số tối ưu: ví dụ, nồng độ insulin lúc đói của ông ấy giảm từ 32 xuống còn 8, trong khi chỉ số tối ưu là dưới 4,5. Tương tự, nồng độ hs-CRP, chỉ báo chính của quá trình viêm, giảm từ 9,9 xuống 3, trong khi mức tối ưu là dưới 1,0. Homocysteine giảm từ 15 xuống 8, trong khi mục tiêu tốt nhất là dưới 7.

Vì thế, bạn hãy theo dõi chỉ số của mình để giúp bản thân có sự hồi phục nhận thức tốt nhất, nhưng đừng nản lòng nếu bạn chưa đạt được mức tối ưu ngay lập tức: chỉ cần những chỉ số về tình trạng chuyển hóa thay đổi đúng chiều hướng, chức năng nhận thức cũng sẽ cải thiện một cách đúng đắn.

9. Hãy ghi chép lại tiến trình cải thiện chức năng nhận thức, để bạn biết mình đang ở đâu, đã tiến bộ ra sao và khi nào cần điều chỉnh phác đồ. Cũng giống như việc theo dõi kết quả xét nghiệm là điều rất cần thiết để định hướng cho phác đồ điều trị, theo dõi chức năng nhận thức cũng cung cấp thông tin quý giá để đánh giá kết quả.

Bạn có thể dùng những bài kiểm tra chuẩn hóa tâm lý - thần kinh định tính; hoặc những bài kiểm tra online từ BrainHQ, Lumosity, Dakim, Cogstate; hoặc từ các công ty khác. Nếu bạn không thấy sự tiến bộ theo thời gian (qua vài tháng), bạn cần điều chỉnh phác đồ điều trị, tìm thêm những yếu tố khác có thể tác động lên sự thay đổi nhận thức hoặc cả hai.

Bạn có thể theo dõi hình ảnh cấu trúc não trên phim MRI theo thời gian bằng những công cụ đo lường thể tích như Neuroreader hoặc NeuroQuant (hiện tại, các công cụ này có giá chưa tới 100 USD và tại Mỹ, chúng thường được bảo hiểm chi trả). Các công cụ này biến phim MRI thành phương tiện đắc lực để ước đoán sự teo não ở nhiều vùng khác nhau.

10. Tận dụng các mối quan hệ xã hội. Việc trao đổi các triệu chứng, vấn đề, thắc mắc và mối quan tâm của bạn với những người có cùng căn bệnh thường rất hữu ích. Bạn có thể thảo luận trực tiếp hoặc qua mạng internet, bao gồm cả việc tham gia vào các nhóm tương tự ApoE4.info.

11. Thận trọng với việc dừng trị liệu đột ngột. Nói chung, các hệ thống sinh học về bản chất không hoạt động như những công tắc có thể bật/tắt nhanh chóng. Nếu bạn muốn dừng một liệu pháp hormone, Aricept, hormone tuyến giáp hoặc bất cứ liệu pháp nào khác, hãy giảm dần liều thuốc thật chậm rãi. Ví dụ, đối với Aricept, việc dừng thuốc đột ngột có thể dẫn đến sụt giảm trí tuệ nhiều hơn.

12. Gắn bó với quá trình điều trị. ReCODE đem lại nhiều lợi ích, không chỉ về chức năng nhận thức mà còn các quá trình chuyển hóa, kiểm soát đường huyết, cân nặng và thải độc. Tôi từng hy vọng rằng, một khi những bệnh nhân đầu tiên có cải thiện bệnh nhờ điều trị, dù họ quyết định dừng điều trị, các triệu chứng sẽ chỉ xấu đi sau nhiều năm kể từ lúc dừng. Nói cách khác là, vì quá trình đằng sau căn bệnh phát triển dần qua nhiều năm, nên sau khi bệnh nhân đã cải thiện bước đầu, tôi hy vọng các triệu chứng cũng sẽ chỉ quay lại sau nhiều năm tính từ khi chúng biến mất.

Tuy nhiên, không may là thực tế không như vậy. Những người từng điều trị rồi ngừng nhiều lần sẽ bị sa sút trí tuệ trở lại trong vòng 2 tuần. Việc quay trở lại phác đồ điều trị vẫn giúp cải thiện tình trạng bệnh nhân, nhưng đi từ mức độ nền xấu hơn so với khi bệnh nhân tuân thủ phác đồ ngay từ đầu.

Chúng tôi không biết tại sao chức năng nhận thức lại sụt giảm nhanh đến vậy khi dừng điều trị. Sau đây là một lý do khả dĩ. Bạn hãy tưởng tượng có một quốc gia gửi quân đội đến vùng có chiến sự. Sau khi cuộc chiến kết thúc, nước đó thường để lại lực lượng cảnh sát tại vùng chiến sự để nhanh chóng ứng phó khi có bất kỳ sự vụ nào xảy ra trong tương lai. Hệ miễn dịch của bạn cũng vậy: ngay sau khi bạn bắt đầu ReCODE, có vẻ hệ miễn dịch đã sản xuất ra và để lại một đội quân amyloid để chống lại các vi sinh vật, kim loại nặng hoặc độc chất.

Mặc dù ReCODE đang dần loại bỏ các mục tiêu chiến đấu này của amyloid, nhưng hệ miễn dịch dường như đã tạo chỗ cư trú cho amyloid dưới hình thức các pháo đài sinh học (các mảng amyloid) để chúng không phá hủy các tế bào não, vẫn sẽ có mặt khi cần thiết. “Khi cần thiết” có thể hiểu theo nghĩa khi bạn dừng ReCODE và vì thế làm cho các yếu tố phá hủy synapse tăng lên và tích tụ trở lại.

Kết quả là, các mảng trên sẽ giải phóng ra các phân tử amyloid để chiến đấu chống lại mối đe dọa, và như chúng ta đã biết, amyloid sẽ phá hủy các synapse. Dù cơ chế đứng đằng sau là gì, điều quan trọng là bạn cần tuân thủ quá trình điều trị và không ngừng điều chỉnh, tối ưu hóa nó qua nhiều tháng và nhiều năm.

13. Bạn không cần bắt đầu toàn bộ chương trình điều trị ngay một lúc; bạn có thể thực hiện theo từng giai đoạn. Thật dễ bị choáng ngợp khi cố thực hiện toàn bộ chương trình hoàn chỉnh ngay từ khi bắt đầu, vì vậy đừng lo lắng! Các bác sĩ, chuyên viên sức khỏe và các thành viên gia đình có thể giúp đỡ bạn, góp phần cải thiện thêm một yếu tố này hay yếu tố khác trong phác đồ. Nếu bạn muốn khởi đầu bằng việc tối ưu hóa giấc ngủ và tăng cường tập thể dục, hãy trì hoãn việc thay đổi chế độ ăn trong vài tuần đầu. Nếu bạn muốn bắt đầu thay đổi chế độ ăn bằng việc nhịn đói 12 tiếng ban đêm trước và hoãn các biện pháp tối ưu hóa hormone lại, điều này vẫn ổn cả. Chỉ cần đảm bảo rằng cuối cùng bạn sẽ thực hiện cùng lúc nhiều biện pháp nhất có thể, lý tưởng là sau 3-6 tháng. Tôi hứa rằng việc thay đổi này sẽ dần trở nên dễ hơn theo thời gian.

Bằng việc quan tâm đến 3 yếu tố chính yếu dẫn đến thành công, chúng tôi nhận ra những kiểu bệnh nhân có đáp ứng tốt nhất với việc điều trị. Những trường hợp này thường bao gồm:

◆ **Những người có nguy cơ bệnh vì kiểu gen ApoE của họ, nhưng chưa có triệu chứng lâm sàng.** Sẽ cần nhiều năm để chúng tôi biết chắc về mức độ hiệu quả của ReCODE trong việc phòng ngừa bệnh, nhưng cho đến nay chúng tôi chưa quan sát thấy trường hợp nào chuyển từ không có triệu chứng sang có triệu chứng khi đang điều trị.

◆ **Những người được chẩn đoán "Suy giảm nhận thức chủ quan" (SCI). T**ương tự, cho đến nay, chưa bệnh nhân nào trong nhóm SCI không cải thiện triệu chứng khi điều trị bằng phác đồ.

◆ **Những người bị "Suy giảm nhận thức nhẹ" (MCI) được chẩn đoán sớm.** Trong các giai đoạn sớm của bệnh, với điểm số MoCA (thang điểm đánh giá nhận thức Montreal) từ 24 trở lên, các bệnh nhân này có cơ hội cải thiện bệnh tốt hơn. Tuy nhiên, ngay cả với những người có điểm thấp ở mức 1, nghĩa là mức điểm số có mối liên hệ đến bệnh Alzheimer tiến triển, cũng cho thấy sự tiến bộ khi điều trị. MCI có xu hướng đáp ứng điều trị tốt nhất nếu là dạng aMCI (dạng mất trí nhớ) và nếu phát hiện được những kết quả xét nghiệm chưa tối ưu.

◆ **Những người mắc dạng bệnh Alzheimer sớm. Mặc dù chúng tôi gọi nhóm này là "dạng bệnh Alzheimer xuất hiện sớm",** nhưng quá trình sinh lý bệnh học đằng sau đó cũng đã hiện diện trong khoảng hai thập kỷ hoặc khoảng đó. Việc này cho thấy tại thời điểm phát hiện, quá trình bệnh đã diễn tiến đến giai đoạn muộn. Dù vậy, chúng tôi vẫn có nhiều bệnh nhân mắc dạng Alzheimer sớm này (với điểm số MoCA ở khoảng mười mấy hoặc điểm số MMSE khoảng mười mấy hai mươi) có sự tiến bộ rõ rệt trong chức năng nhận thức.

Mặc dù việc điều trị sớm mang lại kết quả tốt hơn, nhưng thỉnh thoảng chúng tôi vẫn bắt gặp những bệnh nhân đã bắt đầu phác đồ điều trị muộn trong diễn tiến bệnh Alzheimer và vẫn đạt được vài kết quả khả quan. Dưới đây là một email tôi nhận được năm 2015.

Bác sĩ Bredesen thân mến,

Gần đây tôi vừa chuyển từ vùng California đến Oregon, nơi tôi và vợ đang sống cùng. Chúng tôi chăm sóc cho cha vợ của tôi, ông 82 tuổi.

Ông mắc chứng trầm cảm và sa sút trí tuệ ở giai đoạn tiến triển, nay tỉnh mai quên. Ông đã tuân thủ nhiều biện pháp can thiệp trong phác đồ ReCODE. Nó đã nhanh chóng cải thiện những triệu chứng trầm cảm và đờ đãn tồi tệ nhất của ông.

Giờ đây ông đã nói chuyện nhiều hơn, hay lặp đi lặp lại những câu chuyện về năm tháng tuổi trẻ tươi đẹp - một sự tiến bộ lớn lao so với việc nức nở, la hét khi ông còn lú lẫn và không biết mình đang ở đâu: Ý tôi là ngay cả khi một người không thể hồi phục hoàn toàn, việc chăm sóc cho người thân bị lú lẫn cũng nhẹ nhàng đi rất nhiều chỉ sau một khoảng thời gian rất ngắn dùng phác đồ. Và vẫn còn khá sớm để đánh giá ông cụ sẽ còn cải thiện đến mức nào.

◆ **Những dạng sa sút trí tuệ không thuộc tuýp 3 (tuýp nhiễm độc chất) như SCI, MCI và Alzheimer (AD) dạng sớm.** Thực tế cho thấy bệnh AD tuýp 3 là dạng khó điều trị thành công nhất. Dù vậy, ngay cả với tuýp này, những thay đổi xảy ra sớm nhất (SCI) thường vẫn điều trị được. Tuy nhiên, một khi AD tuýp 3 đã biểu hiện rõ rệt, việc điều trị trở nên phức tạp hơn bởi vì nguồn độc chất phải được xác định và loại bỏ, bất cứ vi sinh vật nào hiện diện cũng cần được giải quyết, những phản ứng miễn dịch đang tiếp diễn phải được dập tắt.

Chúng tôi đã từng điều trị thành công một vài bệnh nhân tuýp 3, đặc biệt là những người bị ngộ độc thủy ngân. Việc giải quyết độc chất làm quay ngược diễn tiến sa sút trí tuệ khá nhanh chóng, làm cho kết quả điều trị tốt một cách ngoại lệ so với những bệnh nhân tuýp 3 thông thường.

◆ **Những người khỏe mạnh và chỉ có những triệu chứng nhận thức.** Những người không phải uống nhiều loại thuốc để điều trị nhiều bệnh mãn tính có xu hướng đáp ứng hoàn toàn với phác đồ.

◆ **Những người không bị teo não trên phim chụp MRI, hoặc chỉ bị teo não vùng hồi hải mã.** Khi hiện tượng teo não diễn ra trên diện rộng, bệnh nhân thường gặp khó khăn trong việc hiểu các khái niệm, sắp xếp tổ chức, tìm từ vựng và hơn thế nữa. Họ cũng có thể trở nên thụ động hơn và vô tư như trẻ con. Kiểu biểu hiện này thường gặp ở Alzheimer tuýp 3, mặc dù nó cũng xảy ra ở giai đoạn muộn trong các tuýp khác. Khi không có teo não, đáp ứng với phác đồ ReCODE nhìn chung sẽ thành công hơn.

◆ **Những người dưới 75 tuổi.** Điều này không có nghĩa là những người trên 75 tuổi không hề đáp ứng với điều trị, nhưng khi đánh giá một cách khái quát, bệnh nhân trẻ tuổi hơn sẽ có đáp ứng

nhanh hơn và tốt hơn.

◆ **Những người nhận được sự hỗ trợ tốt từ vợ/chồng và các bác sĩ.** Việc có người bạn đời hỗ trợ đắc lực đã cho thấy lợi ích to lớn. Nhiều vợ/chồng của bệnh nhân cũng thực hiện phác đồ cho chính họ. Họ hỗ trợ bệnh nhân bằng rất nhiều cách, từ việc động viên người bệnh kiên trì điều trị cho tới việc giúp họ giảm căng thẳng và tìm kiếm niềm vui.

Các bác sĩ được đào tạo chuyên sâu về y học chức năng, y học tích hợp và hiểu được mạng lưới cũng như cách tiếp cận bệnh mãn tính theo chương trình cũng giúp ích rất nhiều cho bệnh nhân. Trái lại, đôi khi một vài bác sĩ có thể tỏ ra thiếu linh hoạt. Dưới đây là một trong hàng ngàn email tôi nhận được sau khi nghiên cứu đầu tiên của chúng tôi chứng minh được sự hồi phục chức năng nhận thức.

Gửi bác sĩ Bredesen,

Chúng tôi đã đọc được bài báo của ông về việc hồi phục chức năng nhận thức và hy vọng được thảo luận về các lựa chọn khả thi của chương trình trị liệu này với vị bác sĩ gia đình của mình. Nhưng anh ta phủ nhận nó ngay lập tức, và cho biết anh ta không có thời gian để đọc tài liệu. Anh ấy thậm chí cũng chẳng chịu nhận một bản sao bài báo của ông.

Khi chúng tôi đề nghị được anh ấy gửi giấy giới thiệu đến một bác sĩ khác — người quan tâm đến việc điều trị theo cách tiếp cận này — anh ta chỉ nói: "Các bác sĩ không điều trị dinh dưỡng đâu". Vị bác sĩ chuyên khoa Nội thần kinh mà anh ta giới thiệu chúng tôi đến khám nói rằng Aricept là giải pháp duy nhất, và chúng tôi không phù hợp với giải pháp này. Khi chúng tôi hỏi về homocysteine, ông ấy đảo mắt, tỏ ra không tán thành.

Chúng tôi quan tâm về chương trình của ông là vì sáu yêu tố đầu tiên. Tôi vốn đã và đang thực hành một vài trong số đó. Chứng bệnh đau nhức cơ của tôi đang được kiểm soát bằng chế độ ăn, tập luyện và kiểm soát căng thẳng (thay vì uống thuốc).

Mặt khác, ReCODE có xu hướng ít đem lại hiệu quả hơn ở những người có các chỉ số xét nghiệm không khả quan (điều này thường đồng nghĩa với việc họ đã không làm theo phác đồ), hoặc những người không để ý đến các yếu tố cụ thể trong chương trình điều trị, những người không kiên trì điều trị, những người không bắt đầu điều trị sớm mà trì hoãn đến khi Alzheimer đã tiến triển

muộn, những người không tái khám theo hẹn, những người không tiếp tục tối ưu hóa việc điều trị, những người mắc Alzheimer tuýp 3 nặng, hoặc những người được điều trị bởi một đội ngũ nhân viên y tế không phối hợp tốt với nhau.

Tôi không thể kết lại chương này mà không thú nhận một việc. Nếu vài chục năm trước có ai nói với tôi rằng "khi trở thành một bác sĩ nghiên cứu về thần kinh học, tôi sẽ đưa ra các phác đồ bao gồm cả thiền, yoga, liệu pháp cười, âm nhạc, niềm vui, nhịn ăn, tập thể dục, thảo dược, dinh dưỡng và giấc ngủ", tôi sẽ phá lên cười. Nhưng tôi đã không thể chối bỏ những kết quả và kết luận rút ra được từ nhiều năm nghiên cứu.

Thật ra, cách đây 25 năm, trong khi tôi đang thực hiện những nghiên cứu bước đầu về thoái hóa thần kinh, vợ tôi (một bác sĩ xuất sắc về y học gia đình và y học tích hợp) đã từng nói với tôi rằng dù cuối cùng chúng tôi khám phá ra điều gì đi nữa, nó chắc chắn sẽ liên quan đến dinh dưỡng, sự căng thẳng và sự nhiễm độc. Dĩ nhiên, vì tôi chọn cách tiếp cận giản lược, tôi đã tranh luận rằng chúng tôi rồi sẽ phát hiện ra một phân tử đặc thù đóng vai trò cốt lõi trong bệnh Alzheimer. Hẳn rồi, tôi đáng lẽ nên sớm nghe theo lời cô ấy!

Chương 11

Làm không dễ: Những phương án trợ lực và thay thế

Sự đau đớn sẽ còn tiếp tục cho đến khi nhuệ khí tăng lên.

- CÂU NÓI ĐƯỢC CHO LÀ CỦA THUYỀN TRƯỞNG BLIGH TRONG PHIM THE BOUNTY

Câu nói được cho là của thuyền trưởng Bligh đã làm sáng tỏ một nghịch lý tương tự trong mảng điều trị tối ưu các bệnh Alzheimer, suy giảm nhận thức nhẹ và suy giảm nhận thức chủ quan. Bạn được khuyên rằng, vì sự căng thẳng đóng góp đáng kể vào cơ chế sinh bệnh của chứng lú lẫn nên bạn phải tránh bị căng thẳng – chà, mới nghe đã thấy căng thẳng rồi phải không? Thêm vào đó, bạn còn được dặn kiêng cữ những món ăn yêu thích của mình, và thế là sự căng thẳng khi nghĩ về viễn cảnh áp dụng phác đồ ReCODE cứ thế tăng lên.

STEVE (73 TUỔI) đã được kiểm tra tại hai trung tâm y khoa lớn về chứng suy giảm nhận thức, bao gồm trí nhớ và khả năng chú ý vốn ngày càng tệ đi trong 7 năm liền. Ông được báo là ông có khả năng bị Alzheimer. Dù chưa được xét nghiệm dịch não tủy và chụp PET, người ta đã phát hiện ông có mang gen ApoE3 (E3/3), cùng nhiều bằng chứng cho thấy ông bị rò ruột, nhạy cảm gluten, rò hàng rào mạch máu - não và xuất hiện nhiều kháng thê tự miễn trong máu (bao gồm kháng thể tân công chính não bộ của ông). Khi tôi giải thích bệnh tình cho ông, ông hỏi: “Có phải ý bác sĩ là tôi phải kiêng ăn pizza không?!?”.

Vâng, đúng là như vậy. Bạn không hẳn phải kiêng vĩnh viễn, nhưng chắc chắn là không nên ăn thường xuyên như món chính. Tôi biết nhiều thành phần trong phác đồ ReCODE khá khó thực

hiện với một số người. Nhưng bạn hãy nhớ rằng, nếu bạn thấy phác đồ này không hiệu quả với mình cho dù bạn đã nỗ lực rất nhiều, một lý do có thể giải thích cho điều này là: nhiều bệnh nhân thường bỏ qua một phần của phác đồ và phớt lờ những yếu tố chủ chốt. May mắn là trong nhiều năm tôi điều trị cho các bệnh nhân và giúp họ tuân thủ tốt phác đồ, tôi đã nhận ra những giải pháp hỗ trợ và thay thế cho nhiều yếu tố mà bệnh nhân phải vật lộn khi thực hiện:

◆ "Tôi không muốn kiêng cà-rem."

Vấn đề cốt lõi ở đây là tránh thành phần đường và sữa bò trong kem, thứ có thể làm kích thích phản ứng viêm. Bạn có thể dùng thử kem làm từ nước cốt dừa, loại không chứa sữa bò và có chỉ số đường thấp.

◆ "Tôi sẽ khốn khổ nếu phải kiêng ăn chocolate."

Không sao, bạn chỉ cần đổi sang dùng loại chocolate đen hữu cơ có hàm lượng cacao cao (trên 70%) và chỉ số đường thấp. Nhớ đừng ăn quá nhiều! Các bệnh nhân của tôi nói rằng họ chỉ cần ăn một mẩu chocolate nhỏ sau bữa tối là đã đủ kiềm chế cơn thèm. Một vài loại chocolate dạng thỏi có thêm những thành phần như dừa, bạc hà, các loại hạt, điều này làm giảm hàm lượng đường. Tương tự, nếu bạn thèm một cốc cacao nóng vào một đêm đông lạnh lẽo, hãy nhớ là chỉ uống thật hạn chế.

◆ "Tôi rất thèm ngọt."

Tình trạng này rất hay xảy ra khi bạn bị stress hoặc khi mới chuyển từ chế độ ăn dựa trên tinh bột sang chế độ gồm các chất béo có lợi cho sức khỏe. Có một cách giải quyết lành mạnh cơn thèm ngọt là hãy dùng dầu MCT, liều lượng 1.000mg; hoặc là 1 muỗng cà phê đầy. Bạn nên tránh những loại đường nhân tạo – như aspartame (ví dụ như nhãn hiệu Equal, gói xanh dương), saccharin (Sweet'N Low, gói màu hồng) và sucralose (Splenda, gói màu vàng). Loại đường nhãn hiệu Stevia an toàn hơn.

◆ "Dầu MCT và dầu dừa là những chất béo bão hòa – tôi có thể thay chúng bằng những thứ khác để duy trì được sự tăng nhẹ nồng độ ketone máu không?"

Đúng là dầu MCT và dầu dừa đều thuộc dạng chất béo bão hòa. Tác hại của việc dùng loại chất béo này chỉ xảy ra khi đi kèm với chế độ ăn nhiều đường, tinh bột và thiếu chất xơ. Nếu bạn vẫn duy trì chế độ ăn nhiều chất xơ và giảm thiểu đường đơn, chất béo

bão hòa thường không gây hại.

Nhưng nếu bạn vẫn muốn giảm thiểu lượng chất béo bão hòa mình tiêu thụ, hãy dùng dầu MCT trong vài tuần đầu thực hiện phác đồ, vì nó giúp nồng độ ketone máu tăng nhẹ đến mức cần thiết. Sau đó, bạn có thể chuyển sang các dạng chất béo khác như dầu ô liu siêu tinh khiết, các loại hạt và trái bơ. Việc này sẽ giúp bạn duy trì nồng độ các dạng LDL cholesterol ở mức lành mạnh. Như vậy, bạn sẽ cùng lúc đạt được nhiều mục tiêu: tăng ketone máu nhẹ, chuyển đổi quá trình chuyển hóa dựa trên tinh bột sang dựa trên chất béo và bộ chỉ số lipid lành mạnh.

◆ "Việc tôi uống bao nhiêu nước có quan trọng không? Và tôi nên uống loại nước nào?"

Uống nước lọc là một việc nên làm, đặc biệt là với người bệnh Alzheimer thuộc tuýp 1,5 (tăng đường huyết gây độc) hoặc tuýp 3 (tuýp nhiễm độc chất), vì uống nước tinh khiết giúp giảm nguy cơ đái tháo đường và giúp bạn thải độc.

Bạn nên uống khoảng 2 lít nước mỗi ngày. Trà thảo mộc cũng là một nguồn bổ sung nước rất tốt. Những loại thảo dược tôi đã liệt kê ở các chương trước có thể được sản xuất thành sản phẩm trà.

◆ "Tôi không có thời gian tập thể dục."

Có lẽ, tốt nhất là bạn nên tập cùng chuyên viên hướng dẫn, đăng ký một lớp thể dục, leo núi, đạp xe hay sinh hoạt trong một hội nhóm xã hội. Hãy trải nghiệm để biết đâu là thứ phù hợp nhất cho bạn. Nếu thời gian có hạn, hãy cố gắng lồng ghép việc tập thể dục vào các hoạt động hằng ngày, như: chạy bộ lên cầu thang bộ, đạp xe đi làm hoặc tập theo chương trình hướng dẫn trên TV tại nhà.

◆ "Tôi không giảm được stress trong cuộc sống."

Hãy dành chút thời gian nghỉ ngơi, dùng các dịch vụ spa, tập thiền, sử dụng chương trình Neural Agility (nghĩa gốc là "thiền định dựa trên steroids thần kinh"), nghe những loại nhạc bạn thích, đi bộ thư giãn, theo đuổi một môn nghệ thuật mà bạn hứng thú – sống chậm lại và thư giãn nào!

◆ "Phác đồ này quá phức tạp! Tôi thậm chí còn không biết rõ mình cần phải làm gì!"

Tôi cũng mong rằng một ngày nào đó chúng ta sẽ tìm ra một phương pháp thật sự đơn giản để giải quyết tất cả những yếu tố

tiềm ẩn gây suy giảm nhận thức. Dù ReCODE bao gồm khá nhiều thứ, đến giờ đây vẫn là cách hiệu quả nhất để ngăn ngừa và quay ngược căn bệnh mất trí nhớ/sụt giảm nhận thức, bởi vì nó giải quyết được tất cả các cơ chế đang gây bệnh.

Chúng tôi vẫn đang làm việc cật lực để đơn giản hóa độ phức tạp của liệu trình. Không may là sự phức tạp này vốn bắt nguồn từ cơ chế sinh hóa phức tạp gây suy giảm nhận thức. Khi quá trình nghiên cứu phát triển hơn, chúng tôi kỳ vọng sẽ xác định được chính xác số lượng tối thiểu cũng như con số tối ưu các yếu tố cần điều trị cho mỗi bệnh nhân.

Kể từ giờ cho đến lúc đó, bạn hãy cố gắng thực hiện tốt nhất có thể liệu trình được bác sĩ vạch ra cho mình. Khi bạn hợp tác với bác sĩ và thấy được sự cải thiện trong các kết quả xét nghiệm, bạn có thể bắt đầu chia nhỏ từng phần của phác đồ sao cho phù hợp, dựa vào lời khuyên của bác sĩ hoặc nhân viên y tế.

Ví dụ, nhiều người nhận thấy khi quá trình chuyển hóa của họ cải thiện, nồng độ các hormone của họ cũng đạt được mức tối ưu, vậy là họ không cần dùng thêm thuốc bổ sung hormone nữa. Tương tự, khi quá trình viêm đã thuyên giảm, bạn không cần dùng thêm thuốc kháng viêm.

Có thể bạn sẽ ngạc nhiên khi thấy mình không cần dùng những viên thuốc đặc trị một khi quá trình chuyển hóa của cơ thể được tối ưu hóa – huyết áp của bạn có thể sẽ về giới hạn bình thường, bộ chỉ số lipid máu bình thường, và tình trạng tiền đái tháo đường có thể biến mất.

◆ "Bác sĩ chỉ cần kê toa thuốc cho tôi thôi, không được sao?" Chắc chắn là tôi có thể kê thuốc cho bạn, nhưng thuốc nên được phối hợp với phần còn lại của phác đồ. Một mình viên thuốc không phát huy hết tác dụng. Như tôi đã nói trong **Chương 8**, việc uống thuốc – những viên con nhộng đó – được ví như ăn món tráng miệng.

Thuốc men rất quan trọng trong quá trình điều trị bệnh Alzheimer, chắc chắn rồi! Nhưng tôi tin chắc, cách tốt nhất để thử nghiệm những thuốc mới trên người tình nguyện là kết hợp chúng với một phác đồ nhiều yếu tố. Nếu bạn nhớ lại hình tượng ví von "mái nhà bị dột 36 lỗ" thì bạn sẽ hiểu những viên thuốc sẽ là miếng vá hiệu quả cho một hay một vài lỗ, và hiển nhiên là nó còn hiệu quả hơn nữa nếu những lỗ khác cũng được vá cùng lúc.

Tuy nhiên, các loại thuốc không giải quyết được nền tảng sinh lý của căn bệnh. Nếu bộ não đang lệch về phía có hại trên cán cân của quá trình bảo tồn/phá hủy synapse, nếu nó đang tạo ra amyloid, thì chắc hẳn phải có một lý do (hoặc nhiều khả năng là có nhiều lý do). Vì thế, việc giải quyết gốc rễ vấn đề rất quan trọng. Một viên thuốc đơn lẻ không điều trị được cùng lúc nhiều yếu tố tiềm ẩn. Vì thế, ta cần một chương trình điều trị trúng đích, cá nhân hóa.

◆ "Nhưng chẳng món nào ngon bằng những thực phẩm nghèo dinh dưỡng (junk food) cả!"

Vâng, các loại junk food của cuộc sống hiện đại đã chống lại sự tiến hóa của con người, lợi dụng cảm giác thèm ăn bản năng của con người trước những loại đồ ngọt và đồ ăn nhiều calorie để cám dỗ ta ăn những thứ nghèo nàn chất dinh dưỡng. Đây là cách nhanh nhất dẫn đến bệnh lý chuyển hóa và nhiều bệnh mãn tính, bao gồm cả suy giảm nhận thức.

Có lẽ, phần khó nhằn nhất khi tuân thủ phác đồ ReCODE là phải từ bỏ những món bạn yêu thích: bánh pizza, nước ngọt, bánh ngọt ăn sáng. Nhưng bạn có thể thoát khỏi cảm giác mất mát bằng việc thay thế. Khi áp dụng ReCODE, bạn sẽ có dịp thử nhiều thứ mới lạ và thú vị (nhân tiện, tính mới lạ cũng có lợi cho nhận thức).

Nếu bạn thích nước ngọt (tôi cũng từng thích), hãy thử dùng trà lên men kombucha (một thức uống khá là "chất") – một loại men tiêu hóa. Nếu bạn quá thèm những miếng gà tẩm bột chiên giòn, hãy thử chuyển sang trứng gà thả vườn hoặc rau củ nướng ăn kèm dầu ô liu. Cá nhân tôi thích món salad rau củ, với đủ loại nguyên liệu từ xà lách, cà rốt và bơ đến đậu tây và trứng luộc, tất cả được trộn với xốt dầu giấm. Bạn sẽ cảm nhận khẩu vị của mình thay đổi khi ăn những thực phẩm tươi, nguyên hạt nguyên vỏ và lành mạnh. Tôi cá rằng bạn sẽ khám phá được cả một bộ sưu tập những khẩu vị mới, và tìm được món bạn cũng thích nhiều như món pizza (hoặc gần giống vậy).

◆ "Nhưng tôi không thể ăn bữa tối trước lúc tối muộn."

Để việc nhịn ăn 12-16 tiếng từ bữa tối hôm trước đến bữa ăn kế tiếp ngày hôm sau theo khuyến cáo trở nên dễ dàng hơn, bạn hãy thử dời bữa ăn trưa muộn hơn và ăn nhẹ buổi tối sớm hơn.

◆ "Tôi không thích uống thuốc."

Chúng tôi đang hợp tác với các chuyên gia để phối hợp các thành

phần thuốc với nhau, vừa giảm số lượng viên thuốc phải uống vừa cố gắng đảm bảo việc có thể kết hợp linh hoạt từng loại thuốc theo từng cá nhân và tình trạng của từng người bệnh. Ngoài ra, chúng tôi đang tìm cách kết hợp các vitamin và những chất cần bổ sung khác vào cùng một gói thuốc để người dùng có thể khuấy vào trà hoặc hũ sữa chua vị truyền thống.

Cho đến nay, nhiều thành phần như các a-xít béo omega-3 và vitamin E đã có mặt trong chế phẩm Souvenaid (một dung dịch uống). Theo thời gian, ngày càng nhiều chất sẽ được kết hợp để tạo ra thành phẩm tiện dùng, giúp giảm số lượng viên thuốc cần uống. Còn ở hiện tại, bạn có thể nghiền nhỏ thuốc hoặc đổ bột thuốc trong viên con nhộng vào nước hoặc sữa chua, hoặc trộn kèm với thức ăn.

◆ "Tôi thích ăn thịt."

Không vấn đề gì! Mặc dù chế độ ăn Ketoflex 12/3 dựa trên thực vật, nhưng việc ăn một lượng nhỏ thịt và cá vẫn ổn, đặc biệt là khi dùng loại thịt bò nuôi bằng cỏ, thịt gà thả vườn hữu cơ và một nhóm các loại cá như cá hồi, cá thu, cá cơm, cá mòi, cá trích được đánh bắt tự nhiên.

◆ "Còn rượu thì sao? Tôi có thể uống một ly để tiêu khiển sau giờ làm được không?"

Với đa số bệnh nhân, việc uống một ly rượu mỗi tối, vài buổi tối mỗi tuần thì không sao. Nhưng bạn không nên uống quá chén đến mức để rượu làm ảnh hưởng tới trí nhớ. Một trong các vấn đề xảy ra khi dùng rượu là nó có thể ảnh hưởng tới nồng độ insulin, y như đường vậy. Vì vậy, bạn nên hạn chế rượu ở mức tối thiểu. Với lý do tương tự, bạn cũng nên giảm thiểu việc dùng các chất cồn khác.

◆ "Tôi không thấy bác sĩ nhắc tới việc hút thuốc. Tôi nghĩ chắc là không được hút, nhưng còn thuốc lá điện tử thì sao?"

Việc hút loại thuốc lá truyền thống là yếu tố nguy cơ gây ra một nhóm các bệnh Alzheimer, tổn thương mạch máu, phơi nhiễm nhiều hóa chất, tổn thương phổi cùng với nhiều ảnh hưởng khác, và đây là thứ nên tránh. Còn về thuốc lá điện tử, hiện chưa có dữ liệu đầy đủ về mặt tác hại, nhưng vì bạn đã hiểu tiên lượng tồi tệ nếu không thể quay ngược sự sụt giảm nhận thức, tôi khuyên bạn nên tránh dùng nó, ít nhất là cho đến khi con người có hiểu biết đầy đủ hơn về ảnh hưởng của chúng trên chức năng nhận thức và

nguy cơ mắc bệnh Alzheimer.

◆ "Tôi không thấy bác sĩ nhắc đến đậu nành. Nếu tôi cần giảm ăn thịt, tôi định sẽ thay bằng ăn đậu hũ và các loại thực phẩm làm từ đậu nành khác. Như vậy được không?"

Bạn cần ăn khoảng 1 gram chất đạm cho mỗi kilogram trọng lượng cơ thể, con số đó cho phép bạn gia giảm nhiều món như cá, trứng gà thả vườn, thịt gà thả vườn, thịt bò nuôi bằng cỏ, và kể cả đậu hũ.

◆ "Bác sĩ nói rằng vài bệnh nhân đã áp dụng thành công phác đồ ReCODE thường dùng một tách cà phê vào buổi sáng. Uống cà phê như vậy có tốt không, nếu có thì liệu có mức giới hạn nào về lượng caffeine tiêu thụ không?"

Như tôi đã kể ở đoạn trước về nhật ký của Julie, uống cà phê vẫn được. Thực tế là cà phê được chứng minh có liên quan đến việc giảm nguy cơ bệnh Alzheimer. Dĩ nhiên, uống quá nhiều cà phê sẽ khiến bạn khó ngủ và khiến tuyến thượng thận làm việc quá mức, vì vậy tốt hơn hết là nên điều chỉnh tùy theo hoàn cảnh của bạn.

◆ "Còn uống trà thì sao?"

Có nhiều loại trà khác nhau, chúng là nguồn tuyệt vời để bổ sung những loại thảo dược cần thiết, từ nghệ, cây ashwagandha cho tới cây bacopa. Ngoài ra, trà xanh và trà đen cũng tốt khi dùng trong phác đồ.

◆ "Chế độ ăn Ketoflex 12/3 có làm tôi có nguy cơ thiếu sắt hoặc vitamin B_{12} không?"

Không! Các kết quả xét nghiệm khi theo dõi bệnh sẽ chỉ ra khi nào bạn cần bổ sung B_{12} hoặc sắt, và bạn sẽ bổ sung các chất này khi cần thiết. Hơn nữa, chế độ ăn Ketoflex 12/3 tôi vừa đề cập ở trên cũng cho phép kết hợp các sản phẩm từ động vật (dành cho những ai muốn dùng các thực phẩm đó) vốn có thành phần B_{12} và sắt.

◆ "Tôi thích nấu ăn bằng lửa lớn – điều này có vấn đề gì không?" Tôi có trình bày các gợi ý về việc nấu ăn trong Chương 8. Về dầu nấu ăn, bạn hãy chọn các loại dầu có chỉ số nhiệt độ tạo khói cao hoặc không tạo ra khói khi nấu ở nhiệt độ cao. Những loại dầu tốt bao gồm dầu làm từ trái bơ, dầu dừa, bơ thực vật, bơ sữa trâu hoặc mỡ động vật.

◆ “Tôi có nên tránh dùng chảo làm bằng nhôm không?”

Giả thuyết về nhôm trong bệnh Alzheimer chưa bao giờ được chứng minh là đúng. Vì vậy, bạn sẽ biết được khi nào nồng độ nhôm trong máu tăng lên nhờ các kết quả xét nghiệm theo dõi. Dựa vào những gì ta biết ở hiện tại, không có bằng chứng nào cho thấy cần tránh dùng chảo nhôm.

◆ “Nếu tôi chỉ ăn tỏi hữu cơ thay cho loại tỏi thường thì có lợi ích gì không?”

Có, vì thực phẩm hữu cơ không dùng thuốc trừ sâu như các loại thực phẩm thông thường khác. Nhắc lại lần nữa, như tôi đã nói trước đó, trang web “Dirty Dozen & Clean 15” là một kênh thông tin hướng dẫn người tiêu dùng lựa chọn – http://www.fullyraw.com/ dirty-dozen-clean-15. Đối với nhóm thực phẩm trong danh sách này, việc chọn loại trồng hữu cơ thực sự quan trọng. Nó cực kỳ quan trọng đối với những bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer tuýp 3 (tuýp nhiễm độc chất).

◆ “Nếu tôi thèm món nào đó bác sĩ dặn không được ăn, có phải tôi không nên chiều theo bản thân không?”

Các tín hiệu sinh lý của cơ thể là rất cần thiết và thường đáng tin cậy. Chúng cho ta biết khi nào ta cần ăn, uống, thở, ngủ và chuyển dạ. Nhưng cũng các tín hiệu này bảo ta hãy ưu tiên món nước trái cây nhiều đường hơn là nước lọc, chọn thực phẩm nghèo dinh dưỡng (junk food) hơn là thực phẩm lành mạnh, và làm ta thèm đồ ngọt vào buổi tối muộn. Làm sao ta biết tín hiệu nào nên nghe theo, còn cái nào thì nên cưỡng lại?

May mắn là vấn đề ở đây khá rõ ràng: hãy nghe theo tín hiệu nào phù hợp với xu hướng tiến hóa của con người (ví dụ như việc ngủ 8 tiếng một ngày kích hoạt bởi chu kỳ tối-sáng tự nhiên hoặc việc vận động thường xuyên) và cưỡng lại những tín hiệu không phù hợp với quy luật tiến hóa (ví dụ ăn những thực phẩm chế biến sẵn hoặc nhiều đường, dùng đèn huỳnh quang chói vào ban đêm hoặc ngồi thụ động nhiều giờ trên ghế bành).

Có nhiều cách để giải quyết các cơn thèm này, ví dụ chế phẩm L-glutamine 500 mg (đặc biệt có ích cho người thèm ngọt hoặc rượu), dầu MCT (1 g hoặc 1 muỗng cà phê đầy), uống nhiều nước (đa số những “cơn đói” vào ban đêm sẽ được xoa dịu bằng nước lọc) và việc tập thể dục.

◆ “Tôi quá bận rộn.”

Một vấn đề chung của các bệnh mãn tính như ung thư hay bệnh Alzheimer là các triệu chứng chỉ bắt đầu xuất hiện khi bệnh diễn tiến đã lâu và ban đầu triệu chứng cũng thường nhẹ. Khi bạn bị viêm phổi do vi trùng, bạn nhanh chóng cảm thấy khó chịu nên bạn đi khám ngay. Nhưng khi bạn gặp những "bệnh do tuổi già", bạn sẽ không vội đi khám và điều trị ngay.

Vợ của một bệnh nhân được chẩn đoán mắc Alzheimer từng nói với chồng mình: "Anh chỉ thi thoảng bị đãng trí thôi, cả hai đứa mình đều bị ấy mà". Làm ơn hãy dành ra chút thời gian quan tâm sức khỏe trong lịch trình bận rộn của mình, vì điều này sẽ giúp bạn được bận rộn làm việc một cách có năng suất thêm nhiều năm sau nữa. Điều cốt lõi ở đây là bạn sẽ để dành được thời gian cho mình – quãng thời gian tính bằng nhiều năm – nếu bạn tập trung vào việc giải quyết sự suy giảm nhận thức trong vài tháng.

Có một cánh tay hỗ trợ đắc lực nữa đã đem lại ích lợi cho nhiều bệnh nhân của tôi.

Ở đây, tôi không nói đến việc thay thế thực phẩm, như thay kem làm từ sữa bò bằng kem nước cốt dừa. Khi động viên bệnh nhân của mình tự nhắc nhở bản thân mỗi khi họ gặp khó khăn khi điều trị, tôi luôn nhấn mạnh: "tác dụng phụ" chính của phác đồ ReCODE là một sức khỏe tốt hơn (bao gồm: độ nhạy cảm insulin cải thiện, chỉ số HbA1c tốt hơn, bộ chỉ số lipid tốt hơn, cảm giác tràn đầy sinh lực và tâm trạng tích cực hơn). Không chỉ vậy, các bệnh nhân còn giảm được cân và có chỉ số BMI lành mạnh hơn. Một tác dụng phụ quan trọng khác là họ có thể tìm được cảm giác thư thái, yên bình và vui vẻ.

Điều gì đem lại niềm vui cho bạn? Nghe nhạc chăng? Chinh phục những con đường mòn trên ngọn núi xinh đẹp? Thời gian dành cho gia đình? Chạy bộ cùng chó cưng? Lướt sóng? Trượt tuyết? Khiêu vũ? Chơi đàn? Xem hài kịch? Thực phẩm tốt (lành mạnh)? Đời sống tình dục tuyệt vời? Dù là gì đi nữa, hãy bắt đầu đem nhiều niềm vui hơn vào trong cuộc sống của bạn. Hãy thử những hoạt động mới.

Có một mẹo là hãy tìm một thứ bạn thực sự yêu thích. Có thể trước kia bạn không có thời gian đi chèo thuyền kayak, nhảy đầm hay đạp xe. Giờ đây, những việc đó sẽ giúp bạn bảo vệ bộ não và cuộc sống của chính bạn. Một khi bạn lật ngược được thế cờ và nhận ra chức năng nhận thức của mình đang tiến bộ, bạn đang dần khôi phục được mọi thứ có ý nghĩa quan trọng với bạn và với những mối quan hệ xung quanh. Thành quả đó sẽ đem lại nhiều

niềm vui hơn nữa cho cuộc sống của bạn. Những bệnh nhân của tôi đã nghiệm ra rằng, đây chính là sự trợ lực mạnh mẽ nhất đối với họ.

Chương 12

Lực cản của sự thay đổi: Khi Machiavelli gặp Feynman

Cần phải nhớ rằng, không có gì khó khăn hơn việc lên kế hoạch, ước lượng về một tương lai thành công còn mơ hồ, cũng không gì nguy hiểm hơn việc kiểm soát rủi ro từ việc sáng tạo ra một hệ thống mới. Cái khởi tạo sẽ phải đối mặt với tất cả những ai đang thu lợi từ việc bảo tồn thể chế cũ, và những người ủng hộ thường hờ hững dù hưởng lợi từ cái mới sinh ra.

— NICCOLÒ MACHIAVELLI

Để có một công nghệ thành công, thực tại phải làm tiền đề cho các mối quan hệ công chúng, bởi vì Tạo hóa không thể bị dối lừa.

- RICHARD FEYMAN

Nếu bạn muốn được ưa, hãy nói về sự đình trệ. Nếu bạn muốn bị ghét, hãy cải thiện nó.

— R.EF.LOEB

Chúng ta thường xuyên nghe rằng bệnh Alzheimer là một bệnh không thể phòng ngừa hay chữa trị. Thế nên, tôi sẽ không ngạc nhiên nếu những câu chuyện thành công tôi đã kể và nền tảng nghiên cứu khoa học của phác đồ RECODE vẫn còn làm bạn nghi ngờ. Về điểm này, tôi luôn giữ trong mình thái độ nghi ngờ.

Vài năm trước khi bài báo đầu tiên của tôi về việc quay ngược tiến trình sụt giảm nhận thức được xuất bản năm 2014, tôi nhận được điện thoại từ một bác sĩ điều trị lỗi lạc được xác định là mắc bệnh Alzheimer trong giai đoạn sớm. Ông ấy nói mình biết căn bệnh

này hiện vẫn đang khiến các bác sĩ bó tay, nhưng nếu những cuộc thử nghiệm đem lại bất cứ kết quả hứa hẹn nào, liệu tôi có thể nhắn cho ông ấy được không? Tôi nói với ông rằng ông đã gọi rất đúng lúc, vì chúng tôi hiện có nhiều bệnh nhân đáp ứng tốt khi điều trị với ReCODE.

Ông ấy không tin những gì tôi nói. Khi tôi lần lượt giải thích từng thành phần trong phác đồ, ông ấy phản hồi lại, đôi khi bằng thái độ dễ cáu gắt: "Chưa có bằng chứng nào được xuất bản cho thấy đây là cách điều trị Alzheimer hiệu quả cả". Tôi cố gắng giải thích tại sao cách tiếp cận bằng nguyên một chương trình sẽ giải quyết được cơ chế sinh ra bệnh, tốt hơn nhiều so với một liệu pháp đơn độc; và về chuyện hiệu quả khiêm tốn của các biện pháp điều trị đơn lẻ được nêu trong nghiên cứu không phủ nhận được hiệu quả của khả năng kết hợp nhiều thứ. Sau tất cả, ông ấy vẫn tỏ ra hoài nghi.

Sau khi chịu đựng thái độ giễu cợt của ông ấy chừng 20 phút, cuối cùng tôi nhún vai và lắc đầu đáp: "Thế này nhé, hãy cho tôi 6 tháng. Nếu tôi không thể điều trị và giúp ông cải thiện, ông có thể tìm đến chỗ khác".

"Tôi còn nơi nào khác đâu", ông đáp lại, tỏ vẻ mỉa mai. "Vậy ông còn sợ mất gì?", tôi hỏi.

Rồi ông đồng ý thử áp dụng ReCODE. Sau 3 tháng, vợ của ông gọi lại cho tôi, nói rằng ông đã cải thiện rất nhiều, và ông vẫn duy trì được như vậy thêm 3 năm nữa. Sau này, ông đã nói với tôi rằng ông đang dần trở thành người ủng hộ phương pháp này và bắt đầu giới thiệu chúng cho những bệnh nhân của mình.

Tôi vẫn nhớ bộ phim được phát hành vào năm 1984 tên là *Blood Simple* (Tạm dịch: Nhuốm máu ngây ngô), một tác phẩm biếm họa sắc sảo của anh em nhà Coen. Tất cả những người vướng vào phi vụ máu me đều trở nên ngây ngô – phi lý trí, không còn tư duy. Điều tương tự cũng xảy ra khi các bác sĩ điều trị, nhà quản trị, nhà khoa học, chính trị gia và những người khác tiếp xúc với một phương pháp không tuân theo cách tiếp cận đơn trị liệu tiêu chuẩn, đón nhận những kết quả họ không lường trước.

Hãy để tôi minh họa cho bạn thấy một bức tranh tổng quan những phản ứng tôi đã nhận được.

◆ Một bác sĩ chuyên khoa thần kinh nói với tôi rằng anh ấy sẽ không cân nhắc việc dùng ReCODE cho bệnh nhân của anh vì "Tôi

không thích những cách tiếp cận chung chung". Một người khác nói: "Phác đồ này kết hợp cùng lúc quá nhiều thứ nên FDA sẽ không cấp phép đâu". Người thứ ba nói rằng, một bệnh nhân của anh ấy dùng phác đồ ReCODE và đã cải thiện điểm số MMSE (thang điểm đánh giá nhanh tình trạng tâm - thần kinh) từ 22 lên 29 (khoảng bình thường là 27-30 điểm), nhưng lý do tại sao như vậy thì "không rõ ràng". Rồi một người khác nói: "Chắc hẳn phương pháp này không quan trọng, vì tôi chưa từng nghe nói về nó".

◆ Vào năm 2011, tôi tình cờ gặp một trong những chuyên gia hàng đầu thế giới về bệnh Alzheimer tại hội nghị Alzheimer ở Paris. Anh ấy đã hỏi về chủ đề tôi đang nghiên cứu. Khi tôi bày tỏ mình đang nghiên cứu về khả năng việc điều trị bằng chỉ một loại thuốc có lẽ sẽ không phải là tối ưu cho bệnh Alzheimer, ông ấy cười phá lên, đặt tay lên vai tôi và bảo: "À, ừ, đừng tốn quá nhiều thời gian vào việc đó nhé!".

◆ Một chuyên gia khác về Alzheimer nói: "Tôi sẽ không bao giờ cho làm các loại xét nghiệm đó, bởi vì tôi không biết phải diễn giải các kết quả ra sao". Một chuyên gia khác đề nghị bắt đầu dùng sớm hơn những loại thuốc điều trị từng thất bại để giải quyết bệnh Alzheimer.

◆ Theo sau một nghiên cứu trên chuột, các tờ báo giật tít rằng một trường đại học đã "vừa tìm được cách chữa Alzheimer". Hai nhân viên thuộc quỹ tài trợ nghiên cứu đã liên hệ tôi sau bài báo đăng năm 2014 về tính hiệu quả của ReCODE và cho rằng các bệnh nhân không thật sự mắc bệnh Alzheimer. Tôi đưa ra bằng chứng chẩn đoán của từng bệnh nhân một, và rồi họ nói: "Ồ, được rồi".

◆ Một quan chức chính phủ đã tiến đến gặp tôi sau buổi hội nghị và nói: "Tôi đã đọc bài báo của anh, Dale. Nó có vẻ kỳ cục...".

Donald Gittet, người được giao trọng trách cứu thế giới không thua gì nhóm G8 trong mảng bệnh Alzheimer, đã lắng nghe các kết quả vô tiền khoáng hậu của chúng tôi và nhu cầu cần một chương trình có thể giải quyết tất cả "36 lỗ hổng trên mái nhà" cho những người bệnh Alzheimer. Ông ấy nói: "Nếu anh có thể đơn giản hóa nó xuống thành 3 lỗ, có thể tôi sẽ hứng thú".

Khoan đã, cái gì cơ? Ông muốn chúng tôi thương lượng với bản chất căn bệnh Alzheimer sao? Tôi cố gắng giải thích những quá trình ẩn dưới căn bệnh, và ông đáp lại rằng: "Nghe có vẻ hàn lâm

quá. Tôi không phải kiểu người hàn lâm lắm đâu". Cái gì? Đây là người có trách nhiệm sẽ cứu chúng ta thoát khỏi bệnh Alzheimer sao? Tôi nhận ra ông ấy chẳng biết tẹo nào về bệnh Alzheimer hay ngành khoa học thần kinh – ông đang đóng vai thuyền trưởng được kỳ vọng sẽ cập bến chân trời mới trong việc điều trị Alzheimer, nhưng không hề biết cách giương buồm ra khơi.

Không có ai hỏi về tính hiệu quả! Không ai đề cập đến những gia đình đang tuyệt vọng. Không một ai trong số những người hoài nghi đề nghị được gặp hay nói chuyện với bất cứ bệnh nhân nào! Không ai đề cập đến việc các loại thuốc họ đang kê toa chẳng giúp ích gì, và rằng bất cứ cách nào có khả năng cải thiện có thể là một bước tiến đáng kể. Không ai nói đến việc hàng trăm thử nghiệm thuốc thất bại kia đã tiêu tốn hàng tỷ đô la. Như câu trích dẫn từ phim *The Big Short* (Tạm dịch: Cuộc đại suy thoái): "Sự thật giống như thơ ca. Và phần lớn mọi người chúa ghét thơ ca".

Một kiểu phản ứng "suy nghĩ nông cạn" tương tự đến từ những người trực tiếp tham gia, người thật sự có những bằng chứng về hiệu quả của phác đồ:

KEN, 67 TUỔI, BỊ SA SÚT TRÍ NHỚ và có tiền sử gia đình mắc bệnh Alzheimer, bản thân mang gen ApoE4 (ApoE3/4), được chẩn đoán mắc Alzheimer qua phương pháp chụp PET amyloid và PET fluorodeoxyglucose (FDG-PET). Phim MRI cho thấy hồi hải mã của ông bị teo nhiều đến nỗi nó chỉ còn ở mức bách phân vị thứ 20 theo độ tuổi.

Sau 10 tháng áp dụng ReCODE, Ken đang cải thiện rất tốt và hình ảnh MRI khi tái khám của ông cho thấy hồi hải mã tăng thể tích lên đến mức bách phân vị thứ 70. Tuy nhiên, ngay sau khi ông nhận được kết quả MRI, Ken nhận được thư từ trung tâm chụp MRI rằng đã có sai sót xảy ra: vị bác sĩ hình ảnh học thần kinh nói với Ken rằng anh ta không tin rằng sự cải thiện mà máy đo được ở trên là chính xác hoặc thật sự xảy ra. Vị bác sĩ đề nghị phiếu báo kết quả mới này sẽ được chỉnh sửa thành hồi hải mã có thê tích ở mức bách phân vị thứ 35, và phiếu kết quả ban đầu cũng sẽ được tăng lên thành 35, để thể hiện rằng không có thay đổi gì xảy ra.

Người bác sĩ đó không thể tin sự cải thiện ngoạn mục như vậy là điều khả thi. Các tâm phim của Ken được mang đến cho một bác sĩ hình ảnh học thần kinh khác đọc lại một cách độc lập: bác sĩ này kết luận rằng thể tích đo ban đầu thực ra là dưới mức bách phân vị thứ 10, và tăng lên trên mức 80 ở lần chụp sau.

Vậy đó, như tôi đã nói, sự không tin tưởng hay thậm chí ngờ vực là điều tôi luôn phải làm quen. Để tôi giải quyết một vài gốc rễ của sự nghi ngờ này:

◆ "Bác sĩ của tôi nói rằng bệnh Alzheimer là bệnh không chữa được."

Vì vậy cuốn sách này mới ra đời, cùng với các ấn bản nghiên cứu gần đây của chúng tôi. Lần đầu tiên, sự suy giảm nhận thức được chứng minh là có thể chữa được, đặc biệt là trong những giai đoạn sớm của bệnh. Vì thế, điều thiết yếu là bắt đầu chương trình điều trị sớm nhất có thể.

◆ "Tôi muốn trì hoãn việc áp dụng chương trình điều trị cho đến giai đoạn sau, hiện giờ bệnh của tôi đâu quá nặng."

Làm ơn đừng trì hoãn! Bạn càng bắt đầu điều trị trễ, việc phục hồi chức năng nhận thức càng khó khăn hơn.

◆ "Chả có phần nào trong nguyên cả phác đồ trông có vẻ là chữa được bệnh."

Suy giảm nhận thức, bao gồm cả chứng sa sút trí tuệ, là một quá trình cực kỳ phức tạp, chịu tác động bởi hàng tá yếu tố. Việc nhắm vào tất cả các yếu tố liên quan đến ca bệnh của bạn, với mục tiêu là thay đổi tiến triển bệnh tật, sẽ gia tăng khả năng thành công lớn nhất cho quá trình điều trị. Trong thực tế, không có yếu tố đơn lẻ nào trong số này đủ để chữa được bệnh, nhưng điều đó không có nghĩa là việc điều trị phối hợp không có ích. Điều này không loại trừ khả năng một ngày nào đó liệu pháp đơn trị liệu sẽ chữa được bệnh. Tuy nhiên, cơ chế sinh học phức tạp làm cho điều này khó xảy ra, bởi vì cách điều trị này sẽ cần phải giải quyết được nhiều yếu tố gây bệnh cùng lúc.

◆ "Phần gluten nghe dở hơi quá. Gluten sao mà liên quan đến tôi được?"

Tôi cũng mong là không liên quan. Nhưng thật không may, nghiên cứu từ nhiều nhà khoa học đã phản bác quan niệm lỗi thời rằng chỉ có những bệnh nhân bị bệnh viêm ruột mãn tính mới cần quan tâm đến vấn đề gluten. Gluten có thể làm suy giảm sự đồng nhất của hàng rào bảo vệ trong ruột (và tiềm tàng nữa là hàng rào máu não), dẫn đến chứng rò ruột, tình trạng viêm toàn thân và tăng nguy cơ sụt giảm nhận thức.

◆ "Một vài xét nghiệm bác sĩ đề nghị làm không được thanh toán

trong gói bảo hiểm của tôi."

Việc đánh giá cơ bản tình trạng sụt giảm nhận thức không bao gồm những xét nghiệm chuyên biệt giúp tìm nguyên nhân tại sao bệnh xảy ra, đó chưa nói đến việc gợi ý cách điều trị tối ưu. Các công ty bảo hiểm sẽ chi trả một vài hay phần lớn các xét nghiệm. Dẫu vậy, ít có sự đầu tư nào đáng giá hơn việc tự giúp bản thân và người thân yêu tránh xa các bệnh viện và cơ sở y tế, mà bản thân việc này cũng đã tốn kém rồi.

◆ "Tại sao tôi chưa từng nghe về phương pháp này? Kể cả bác sĩ của tôi cũng vậy?"

Mặc dù tôi và các đồng nghiệp trong cùng trung tâm nghiên cứu đã xuất bản các nghiên cứu về cơ chế ẩn sau ReCODE từ năm 1993, nhưng bài báo đầu tiên của tôi mô tả về bệnh nhân áp dụng phác đồ ReCODE chỉ xuất hiện vào năm 2014. Khi tôi viết cuốn sách này vào năm 2017, chỉ mới có thêm 3 bài báo bình duyệt được xuất bản (1 bài về cách điều trị và 2 bài kia về vấn đề chẩn đoán).

Bất cứ hướng tiếp cận mới nào cũng có khả năng đối diện với sự hoài nghi – và bị phớt lờ bởi hầu hết các chính thể y khoa – trừ khi và cho đến khi có một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên quy mô lớn. Tôi đã giải thích trong Chương 5 về việc tại sao điều này vẫn chưa xảy ra. Vào năm 2017, chúng tôi đã bắt đầu một thử nghiệm thuộc loại chứng minh khái niệm tồn tại(*), làm tiền đề cho một thử nghiệm lâm sàng tiên phong ở quy mô lớn hơn để đánh giá toàn diện phác đồ ReCODE.

(*) *Nguyên văn: proof-of-concent trial. Đây là một dạng thiết kế nghiên cứu dùng trong giai đoạn 2 của thử nghiệm lâm sàng (trong số 4 giai đoạn), tập trung chứng minh tính hiệu quả của phương pháp điều trị. Vì vậy, liều thuốc dùng trong thử nghiệm thường là liều tối đa có thể dùng một cách an toàn.*

◆ "Chương trình này có hiệu quả với những nguyên nhân gây sa sút trí tuệ khác, ví dụ sa sút thể Lewy, sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh đa xơ cứng, Parkinson và thoái hóa thùy trán - đỉnh không?"

Đây là một câu hỏi quan trọng, nhưng chúng tôi vẫn chưa tìm ra câu trả lời. ReCODE được thiết kế để giải quyết các cơ chế đã dẫn đến quá trình suy giảm nhận thức gây ra bệnh Alzheimer, và cố gắng giải quyết nhiều cơ chế trong số đó nhất có thể. Tuy nhiên, khi điều này xảy ra, nhiều vấn đề tương tự (đề kháng insulin, rò

ruột, các chất độc sinh học và nhiều thứ nữa) vốn góp phần vào bệnh Alzheimer cũng sẽ ảnh hưởng lên bệnh đái tháo đường tuýp 2, hội chứng chuyển hóa và bệnh lý tim mạch.

Có khả năng là những bệnh thoái hóa thần kinh ngoài Alzheimer như thể Lewy có chung vài cơ chế. Trong số những bệnh nhân đầu tiên được đánh giá bằng các xét nghiệm được tôi mô tả trong Chương 7, có kết quả cho ra tương tự bệnh Alzheimer tuýp 3 (tuýp liên quan độc chất). Có lẽ, việc xử lý những nguồn độc chất này cũng sẽ có ích trong việc điều trị bệnh Lewy, nhưng vẫn cần thêm các nghiên cứu để tìm hiểu và chứng minh khả năng này.

◆ "Nhưng các xét nghiệm của tôi có kết quả bình thường."

"Kết quả bình thường" không phải lúc nào cũng đủ khi bạn cố gắng phục hồi chức năng nhận thức. Các chỉ số xét nghiệm nên được điều chỉnh tối ưu chứ không nên chỉ gói gọn "trong giới hạn bình thường" (Xem Chương 8 để hiểu thêm chi tiết).

◆ "Nhưng tôi đã dùng thực phẩm tốt cho sức khỏe rồi."

Đó là khởi đầu rất tốt! Giờ bạn hãy bắt tay vào những phần khác của phác đồ tùy theo các kết quả xét nghiệm của mình và đừng quên tối ưu hóa chế độ dinh dưỡng để cải thiện chức năng nhận thức nhé.

◆ "Tôi cần được giải tỏa. Tôi và gia đình đã rất tức giận, bực mình và buồn phiền. Tại sao tôi lại mắc bệnh này chứ?"

Bạn hoàn toàn xứng đáng được quyền tức giận, bực mình và buồn rầu. Sự sụt giảm nhận thức xảy ra là có nguyên nhân, có những nguyên nhân ẩn đằng sau nó (thường là cả tá yếu tố góp phần tạo nên). Ta có thể xác định, đo lường và giải quyết nó. Bực tức không sao cả, nhưng sẽ tốt hơn khi bạn được thăm khám và bắt đầu điều trị.

◆ "Tôi nghe nói các loại chế phẩm bổ sung và thảo mộc không được quản lý, và hầu hết là vô dụng."

Một vài loại chế phẩm bổ sung và thảo mộc không tốt như lời quảng cáo. Một vài loại thậm chí còn không có thành phần giống như những gì đã ghi trên nhãn, vì vậy việc lựa chọn đúng sản phẩm rất quan trọng. Có một chuyên gia về thảo dược học rất giỏi – tôi rất nể trọng người này – khuyến nghị nên chọn những sản phẩm từ những thương hiệu đáng tin cậy như Banyan, Gaia Herbs, Metagenics hoặc Natura Health Products.

◆ "Tôi không thấy mình cải thiện gì – chắc chắn là phương pháp này không hiệu quả rồi!"

Để giải quyết tình huống này, bạn nên gặp bác sĩ điều trị hoặc hướng dẫn viên sức khỏe của mình để xác định nguyên nhân cụ thể. Sau đây là một vài lý do khả dĩ:

1. Bạn đã điều trị theo phác đồ được bao lâu? Người bệnh cần từ 3 đến 6 tháng để thấy được những tiến bộ đầu tiên. Việc hồi phục một căn bệnh đã diễn tiến nhiều năm không thể xảy ra trong một sớm một chiều.

2. Bệnh được chẩn đoán kỹ lưỡng ở mức nào? Có khi nào bạn đang mắc một bệnh khác các chứng suy giảm nhận thức nhẹ hoặc suy giảm nhận thức chủ quan do Alzheimer không? Việc loại trừ các chẩn đoán khác như suy giảm nhận thức do rượu hoặc đột quỵ nhiều lần là rất quan trọng vì ReCODE không được thiết kế để áp dụng cho hai căn bệnh này.

3. Nếu bạn đã duy trì tối ưu phác đồ trong ít nhất 6 tháng và các chỉ số xét nghiệm đã cải thiện nhưng tình trạng nhận thức vẫn không khá lên, chắc chắn là có điều gì đó đã bị bỏ sót. Không phải tự nhiên mà bạn bị sa sút nhận thức, cho nên việc đánh giá để tìm nguyên nhân và điều chỉnh phác đồ rất quan trọng.

Ví dụ, nồng độ ketone trong máu bạn đã đạt mức tăng nhẹ chưa? Bạn đã chuyển từ chế độ ăn nhiều tinh bột sang nhiều chất béo có lợi chưa? Một dấu hiệu rất hay gặp cho thấy quá trình chuyển hóa của cơ thể đã thay đổi là cân nặng giảm, thường từ 4 đến 18 kg, tùy thuộc vào cân nặng ban đầu của bạn. Như tôi đã nói ở trên, những người đáp ứng tốt nhất với phác đồ thường là những người được điều trị khi bệnh còn ở giai đoạn sớm. Nếu chẳng may bạn đã bị Alzheimer ở giai đoạn giữa thì việc hồi phục sẽ khó khăn hơn.

4. Nguyên nhân phổ biến nhất ở người không đáp ứng với điều trị là vì họ không thực sự tuân thủ chặt chẽ phác đồ. Nguyên nhân kế đến là do họ mắc bệnh Alzheimer tuýp 3 (nhiễm độc chất), tuýp này cần được điều trị thêm nhiều bước nhằm thải độc và loại bỏ hậu quả của độc chất lên cơ thể. Nếu bạn có những đặc trưng của tuýp 3, hãy tìm một chuyên gia về điều trị hội chứng đáp ứng viêm mãn tính (CIRS), ví dụ như những người được nêu tên trên trang survivingmold.com(*).

(*) *Đây là thông tin tham khảo bằng tiếng Anh về các bác sĩ và chuyên*

gia trong giới y khoa nước Mỹ. Tại Việt Nam, nhóm dịch chưa có thông tin đáng tin cậy về các chuyên gia trong mảng CIRS.

5. Một vấn đề thường thấy là việc bỏ sót chẩn đoán ngưng thở khi ngủ. Liệu tình trạng này đã được loại trừ chưa? Và bạn có ngủ được ít nhất 7 tiếng mỗi đêm không?

6. Bạn có dành thời gian đều đặn (30 phút mỗi ngày, 3 ngày mỗi tuần; hoặc 10-20 phút mỗi ngày, 5 lần mỗi tuần) cho những hoạt động rèn trí não không? Nếu có, bạn có thấy tình trạng nhận thức vẫn tệ đi dù đã luyện tập thường xuyên không? Hay bạn nhận thấy mình tiến bộ, chỉ là không bằng tốc độ mà bạn kỳ vọng? Thay đổi đầu tiên bạn cảm nhận được thường là quá trình suy giảm nhận thức dừng lại, sau đó nó bắt đầu cải thiện từng chút một. Ví dụ, bạn thấy mình làm được những việc trước đây không thể làm như nhớ được những đoạn trong sách mà bạn đã đọc hoặc làm theo được các hướng dẫn.

7. Các chỉ số xét nghiệm của bạn đã đạt đến mức tối ưu như bảng tóm tắt ở **Chương 7** chưa?

Đến nay ReCODE đã phát huy tác dụng với hàng trăm người. Vì thế, ngay cả khi bạn có nguy cơ di truyền mắc bệnh Alzheimer, đã và đang mắc tình trạng suy giảm nhận thức nhẹ, suy giảm nhận thức chủ quan, hoặc đã được chẩn đoán mắc Alzheimer giai đoạn sớm, hãy hít một hơi thật sâu và xua tan cảm giác vô vọng, bơ vơ.

Bạn có thể nói chuyện với người đã cải thiện bệnh tình khi áp dụng ReCODE, việc này thường đem lại ích lợi, giúp bạn không cảm thấy việc điều trị thật xa vời hoặc chỉ là lời hứa hẹn sáo rỗng. Sau đó, hãy quyết định xem bạn có thực sự muốn chiến đấu lại căn bệnh sa sút bằng phác đồ này không. Không ai và không gì có thể giúp được bạn nếu tự bạn không muốn mình tốt hơn.

Tôi đã từng mô tả trong **Chương 5** câu chuyện chống lại những tập đoàn quyền lực và các chuyên gia bảo thủ, cho bạn thấy sẽ ra sao khi họ vốn không thể chấp nhận bất cứ điều gì lệch khỏi khuôn mẫu đang thống trị, thậm chí ngay cả khi khuôn mẫu đó đã thất bại thảm hại trong trường hợp của bệnh Alzheimer này. May mắn thay, một trong những điều tuyệt vời nhất trong khoa học là bằng chứng luôn vượt lên trên tất cả những thứ khác, ít nhất là vậy khi mọi việc ngã ngũ.

Cách duy nhất để đánh giá hiệu quả một biện pháp điều trị là xác định xem nó có giúp người bệnh khá lên không, chứ không phải

nhìn vào khía cạnh nó có được tài trợ vốn không, có sinh lãi không, công trình có được đăng trên các tạp chí khoa học thời thượng không, có nhận được tán dương từ giới đồng nghiệp không, có được tung hô không. Ở đây, điều có ý nghĩa duy nhất là liệu nó có cải thiện được bệnh tình không?

Nghe có vẻ đơn giản và rõ ràng. Nhưng trên thực tế, ngạc nhiên thay, mục tiêu này hiếm khi là ưu tiên hàng đầu. "Tầm nhìn nhận thức" này đặc biệt quan trọng trong bệnh Alzheimer vì hiện nay vẫn chưa có lựa chọn thay thế nào. Chúng ta chưa có nhiều biện pháp điều trị hiệu quả và không có cơ hội "chỉ đơn giản là cải thiện những gì sẵn có". Cách điều trị tiêu chuẩn hiện tại thậm chí còn không thể giúp chặn đứng, chứ chưa nói đến việc đảo ngược diễn tiến của tình trạng sa sút trong các thể bệnh suy giảm nhận thức nhẹ, suy giảm nhận thức chủ quan hay Alzheimer.

Một phần vấn đề là ở chỗ rủi ro quá cao trong khi chuẩn mực quá thấp. Trước miếng bánh nghìn tỷ đô la mà căn bệnh này mang tới ở góc độ toàn cầu – đây chính là thực tế bệnh Alzheimer – sức cám dỗ là quá lớn. Điều này thu hút những kẻ dối trá, những người cơ hội, phường buôn gian bán lận và các kiểu tương tự.

Ví dụ, ngay cả khi các nhà chuyên môn nói họ không tin vào các kết quả đã được công bố hay bình duyệt của chúng tôi, những kẻ bắt chước đã bắt đầu mở công ty, tuyên bố sẽ cung cấp chương trình điều trị tương tự những gì chúng tôi đề xuất, mặc dù họ chẳng hề có chuyên môn trong lĩnh vực này và không có kiến thức về các phác đồ hiện tại.

Có một công ty được thành lập bởi một nữ doanh nhân và vài bác sĩ chuyên ngành giải phẫu bệnh học. Khi họ được phản hồi rằng phác đồ của họ đã lỗi thời, họ đáp lại: "Nó vẫn còn đủ tốt để hái ra tiền mà". Hay một công ty bắt chước khác được mở ra bởi nhóm người làm mảng IT thiếu đạo đức, chẳng hề có chuyên môn y khoa chứ chưa nói đến mảng thần kinh học. Nếu bạn cần sửa máy in, có thể họ sẽ giúp được bạn, nhưng nếu bạn quan tâm về chức năng nhận thức, bạn sẽ cần gặp một người bác sĩ có khả năng điều trị, tốt hơn là người nắm được gốc rễ vấn đề. Buồn thay, những công ty hút máu này đang kiếm ăn trên nỗi tuyệt vọng của con người.

Sự cám dỗ của con số nghìn tỷ đô la là quá lớn. Khi nguồn lợi nhuận này đối mặt với rủi ro, tiếng nói phản đối sẽ bị khuất lấp như cách họ phát biểu "Cục diện thường bị bưng bít bởi $ố tiền bẩn bạn đang hái được".

Nếu tôi không lầm, việc thay đổi cơ sở nền tảng của mảng bệnh Alzheimer sẽ tạo ra xung đột nảy lửa và sự e dè va chạm nhau trong tập thể. Mục tiêu giảm gánh nặng của bệnh sa sút trí tuệ trên toàn cầu luôn có nguy cơ mất hút trong mớ tranh giành hỗn độn của doanh số, nguồn tài trợ nghiên cứu, sự chiếm hữu, những giải thưởng, lợi thế chính trị và hoạt động gây quỹ.

Christian Bale, người đóng vai bác sĩ Michael Burry trong phim The Big Short (Tạm dịch: Cuộc đại suy thoái), nói rằng "Thay vì dựa theo các con số hay những sự việc, con người chọn đi theo những thứ có vẻ quen thuộc hoặc thứ nắm quyền". Điều này có thể dẫn đến hậu quả khôn lường, giống như những gì đã xảy ra trong cuộc khủng hoảng tài chính từ năm 2008.

Gần 200 năm trước, bác sĩ Ignaz Semmelweis đã cứu mạng vô số những người mới làm mẹ nhờ phát hiện ra tỷ lệ tử vong sau khi sinh cao là do lây truyền mầm bệnh từ các xác chết mà sinh viên y khoa đã tiếp xúc trước khi họ tham gia hỗ trợ cuộc đỡ đẻ. Ông quả quyết rằng điều này có thể được ngăn ngừa gần như hoàn toàn bằng việc rửa tay với dung dịch calcium hypochlorite.

Bởi vì lúc bấy giờ người ta chưa biểu biết gì về khái niệm các bệnh nhiễm trùng, các nhà chuyên môn không tin lời Semmelweis. Một quan chức còn tranh luận rằng: "Những vật thể hay chất bay hơi gây nhiễm trùng không thể tích tụ đủ nhiều xung quanh móng tay để khiến bệnh nhân chết được". Cuối cùng, giới lãnh đạo ngành y tống Semmelweis vào nhà thương điên, nơi ông bị đánh đập và cuối cùng, mỉa mai thay, ông chết vì nhiễm trùng trên chính những vết thương do đánh đập.

Khi con người dần tiến bộ và cải thiện cách tiếp cận để phòng ngừa và hồi phục sự sa sút nhận thức, chúng ta cần những bộ óc cởi mở, để tiến hành những thử nghiệm khác lề lối cũ, những loại xét nghiệm và bộ dữ liệu mới, cùng các chương trình ngăn ngừa trên toàn cầu. Việc phát triển một phương pháp chữa dứt điểm bệnh Alzheimer đòi hỏi các chuyên gia và nhà lãnh đạo sắc bén và phóng khoáng hơn những người ở thời kỳ của Semmelweis.

Hàng thế kỷ nay, loài người chúng ta thường chết vì những bệnh nhiễm trùng cấp tính như viêm phổi do vi trùng, và thành công y - sinh học vĩ đại nhất của thế kỷ 20 là phát triển được các kháng sinh giúp trị bệnh, cũng như các chính sách y tế công giúp ngăn ngừa chúng. Kết quả là ngày càng nhiều người trong chúng ta chết vì những bệnh mãn tính và phức tạp như ung thư, bệnh tim mạch và các bệnh thoái hóa thần kinh. Thật không may, chúng ta

đã cố gắng đi tìm lời giải cho các bệnh mãn tính giống như cách giúp ta giải quyết bệnh nhiễm trùng cấp tính: đơn trị liệu, chỉ dùng một loại thuốc. Việc này cũng giống như bạn đang dùng chiến thuật của môn cờ đam cho ván cờ vua vậy.

Để tôi nhắc lại vài điều mình đã nói trong Chương 1: Không một ai đáng phải chết vì bệnh Alzheimer. Tôi hy vọng, dù bạn có ngờ vực cỡ nào vào lần đầu đọc được điều này, tôi vẫn có thể thuyết phục được bạn, rằng nó không chỉ khả thi về mặt lý thuyết mà còn nằm trong tầm khả năng của thời đại này.

Tuy nhiên, để hiện thực hóa viễn cảnh chấm dứt căn bệnh Alzheimer cho tất cả mọi người, nó đòi hỏi chúng ta cần cập nhật thực hành từ nền y khoa thế kỷ 20 sang thế kỷ 21 và có động thái tích cực với sức khỏe tổng quát cũng như chức năng nhận thức của mình.

Điều đó đòi hỏi chúng ta tuân theo một phác đồ y khoa tối ưu, được cá nhân hóa cho chính mỗi người.

Việc này hoàn toàn khác với nền chăm sóc y tế thế kỷ 20. Mọi người sẽ không còn đợi đến khi phát bệnh mới đến gặp bác sĩ. Đặc biệt là khi chúng ta nhận thức được, các triệu chứng của những bệnh này thường không xuất hiện sớm như đối với các bệnh cấp tính (không giống như "bị nhiễm trùng đường hô hấp trên", triệu chứng sổ mũi và đau họng xuất hiện rất nhanh), các bệnh mãn tính thường biểu hiện muộn.

Bằng nền y khoa thế kỷ 21, mọi người sẽ không còn đợi đến lúc triệu chứng biểu lộ mới bắt đầu thay đổi có chủ đích những thói quen trong cuộc sống nhằm giải quyết các bệnh mãn tính. Họ sẽ quản lý sức khỏe của mình bằng cách tiếp cận những phác đồ có tính cá thể hóa như ReCODE xuyên suốt cuộc đời.

Để tạo ra thành tựu cho nền y khoa thế kỷ 21, chúng ta sẽ phải thu hẹp cách biệt về độ phức tạp, tức hố sâu ngăn cách cơ thể cực kỳ phức tạp của con người và cơ sở dữ liệu thô sơ mà chúng ta đang dựa vào để ra quyết định chẩn đoán và điều trị. Chỉ xét nghiệm nồng độ natri máu và kali máu sẽ không cho thấy được tại sao bạn mắc bệnh Alzheimer.

Thử tưởng tượng, bạn đang cố gắng lái một chiếc máy bay, nhưng người hướng dẫn báo rằng bạn không có thiết bị đo độ cao, không có đồng hồ vận tốc, trong khi kính chắn gió thì mờ đục. Thông tin duy nhất mà bạn có là từ chiếc nhiệt kế báo nhiệt độ tại đầu mút

cánh máy bay bên trái. Chắc là chiếc máy bay của bạn sẽ đâm sầm vào đâu đó mất, phải không? Thật ra đây chính là những gì đã xảy ra với các bệnh mãn tính như bệnh Alzheimer. Chúng ta làm những xét nghiệm như natri và kali máu, nhưng chúng ta bỏ sót những chỉ số đang chi phối căn bệnh.

Vì vậy, chúng ta phải thu hẹp cách biệt của sự phức tạp này bằng cách tập hợp những thông tin chủ chốt phù hợp với độ phức tạp của tâm trí và cơ thể chúng ta. Chỉ khi đó chúng ta mới hy vọng ngăn chặn và đảo ngược được bệnh Alzheimer.

Với nền y khoa thế kỷ 21, các chẩn đoán sẽ không còn là phán đoán và sẽ hoàn thiện hơn. Ví dụ, thay vì chẩn đoán suy giảm nhận thức chủ quan ở thời điểm thế kỷ 20, chẩn đoán của thế kỷ 21 sẽ là suy giảm nhận thức chủ quan thuộc các tuýp 1,5 (chiếm 70%) và tuýp 3 (30%), do sự đề kháng insulin mức độ 3, các kháng thể tự miễn liên quan đến AGE, sự hoạt hóa hệ miễn dịch bẩm sinh do nấm Aspergillus và tương tác HLA-DR/DQ 12-3-52B, đi kèm sự sản xuất gliotoxin. Việc điều trị do đó sẽ được cá nhân hóa để giải quyết tất cả những yếu tố góp phần này.

Thu hẹp khoảng cách của độ phức tạp sẽ thay đổi mọi thứ. Nó sẽ giúp ta phát hiện được các bệnh mãn tính trước khi nó xảy ra hàng thập kỷ, và còn giúp phòng ngừa chúng. Thu hẹp khoảng cách trên sẽ cho phép bác sĩ điều trị quyết định nhanh chóng, rằng liệu việc phòng ngừa và điều trị có hiệu quả không, có cho phép nhà lâm sàng giúp bệnh nhân trở lại trạng thái sức khỏe tốt và tránh được các rối loạn nghiêm trọng. Khi đó, việc chẩn đoán sẽ không còn là trò chơi phán đoán. Việc giảm gánh nặng toàn cầu của căn bệnh sa sút trí tuệ sẽ khả thi hơn rất nhiều, giúp giảm hàng trăm tỷ đô la chi phí chăm sóc y tế, nâng cao khả năng ra quyết định và tăng tuổi thọ.

Thu hẹp khoảng cách của độ phức tạp sẽ tạo ra nền chăm sóc y tế của thế kỷ 21, đi kèm với đó là một thế giới không còn nỗi ám ảnh về bệnh sa sút trí tuệ, không còn những gia đình bị hủy hoại bởi chứng mất trí. Như người ta nói, mục đích chính là giấc mơ không có hạn chót. Cùng nhau nỗ lực, chúng ta sẽ phác họa nên những giấc mơ này.

“Mọi người có thể từng nghe chuyện ai đó chiến thắng bệnh ung thư, nhưng chưa ai từng nghe chuyện ai đó chiến thắng bệnh Alzheimer”. Điều tôi hy vọng đã chứng minh cho bạn thấy trong cuốn sách này là: câu nói này đã trở thành quá khứ. Thế giới thật sự đã đổi thay!

Phụ lục A

Tóm tắt những loại thực phẩm nên ăn và những loại thực phẩm nên tránh

Để tôi giải thích với bạn về những loại thực phẩm mà tôi tạm xếp vào nhóm đèn đỏ, đèn vàng, đèn xanh: đó là hình ảnh tượng trưng tương ứng với những loại thực phẩm *nên tránh sử dụng bằng mọi giá, những loại chấp nhận được khi sử dụng với một lượng vừa phải* (chủ yếu vì việc tránh tuyệt đối các loại thực phẩm này khiến việc tuân thủ phác đồ ReCODE trở nên quá khó khăn, gần như không khả thi đối với nhiều người – dựa theo nguyên tắc "làm một ít vẫn tốt hơn không làm") và những loại bạn có thể *ăn thỏa thích.*

Tổng quát về những loại thức ăn có thể ăn thường xuyên, ăn ít thường xuyên hơn hoặc nên tránh

Nhóm đèn xanh: thực phẩm nên ăn thường xuyên	Nhóm đèn vàng: thực phẩm nên ít hoặc hạn chế ăn	Nhóm đèn đỏ: nên tránh nếu có thể
Các loại nấm	Rau củ chứa tinh bột như các loại khoai (khoai lang là một ngoại lệ, xem thêm bên dưới), bắp, các loại đậu hạt và bí	Đường và các dạng tinh bột cơ bản khác, bao gồm bánh mì (bánh mì trắng và bánh mì nguyên cám), mì, cơm, bánh quy, bánh ngọt, kẹo và nước ngọt có ga
Các loại rau họ cải như bông cải xanh, súp lơ và cải brussels	Các loại đậu, gồm đậu hạt tròn và đậu dài	Các loại hạt ngũ cốc

Các loại rau lá xanh như cải xoăn, cải bó xôi và rau xà lách	Cà tím, tiêu, ớt và cà chua	Thực phẩm chứa gluten
Cá đánh bắt tự nhiên, đặc biệt là cá thuộc nhóm SMASH (cá hồi, cá thu, cá cơm, cá mòi, và cá trích)	Các loại trái cây không thuộc nhóm trái cây nhiệt đới – vốn có lượng đường thấp như là các loại dâu (berries)	Sản phẩm từ bơ sữa – hãy hạn chế dùng, thỉnh thoảng có thể sử dụng phô mai, sữa nguyên kem hữu cơ (hoặc sữa tươi không qua chế biến) hoặc sữa chua trắng
Trứng hữu cơ	Gà chăn thả tự nhiên	Thực phẩm chế biến (nghĩa là nếu nó được bán trong bao bì đóng gói có in thành phần bên ngoài thì nên tránh)
Các loại tinh bột không bị tiêu hóa hoàn toàn như khoai lang, củ cải rutabaga, củ cải vàng và chuối xanh	Thịt bò nuôi bằng cỏ	Cá có hàm lượng thủy ngân cao như cá ngừ, cá mập và cá kiếm
Thực phẩm chứa men vi sinh như dưa cải bắp Đức và kim chi	Rượu (giới hạn vài lần mỗi tuần, mỗi lần một ly)	Trái cây với hàm lượng đường cao, ví dụ như thơm (dứa)
Các thực phẩm chứa nguồn thức ăn cho hệ vi khuẩn có lợi đường ruột như củ sắn và tỏi tây	Cà phê	
Trà thảo mộc, trà đen, trà xanh		
Các rau củ có chứa lưu huỳnh như hành và tỏi		

Bác sĩ y học chức năng(*):

(*) *Các đường dẫn ngay dưới Phụ Lục A dẫn đến các trang thông tin bằng tiếng Anh, đặt trong bối cảnh nền y tế nước MỸ. Có những thông tin người dịch chưa tìm được nội dung tương ứng với bối cảnh Việt Nam để trích dẫn nên chúng tôi giữ lại nguyên bản cho những bạn đọc muốn tham khảo.*

https://www.functionalmedicine.org/practitioner_search. aspx?id=117

Chuyên viên huấn luyện sức khỏe:

http://www.findahealthcoach.com

Thông tin về CIRS (Hội chứng đáp ứng viêm mãn tính):

http://www.survivingmold.com

Những nơi thực hiện xét nghiệm theo yêu cầu:

https://www.anylabtestnow.com

https://www.aacc.org/~/media/files/position-statements/directtoconsumerlaboratorytesting2.pdf?la=en

Nguồn hỗ trợ và bàn luận về ApoE4:

www.apoe4.info

Thông tin thêm tại: https://www.drbredesen.com

https://www.mpicognition.com

Phụ Lục B

Thông tin chi tiết về các xét nghiệm đo nồng độ ketone

◆ Xét nghiệm Ketostix (nước tiểu) rất thiếu chính xác, khó mang lại lợi ích cho đa số.

◆ Một ví dụ là thiết bị Precision Xtra, giúp đánh giá cả nồng độ đường và ketone. Que thử đường thường tương đối vừa túi tiền. Các que thử ketone thường mắc hơn. Có một người là Julie Gregory (từ trang mạng ApoE4.info) đề xuất mua chúng từ Canada, bởi vì giá cả phải chăng hơn so với mua ở Mỹ.

◆ Không cần phải có chỉ định của bác sĩ mới được xét nghiệm nồng độ ketone.

◆ Máy đo tốn khoảng 25 đô la. Bạn có thể mua được máy đo ketone trên trang web amazon.com. Bạn có thể gõ vào ô tìm kiếm cụm từ "precision glucose ketone monitoring system".

◆ Mục tiêu là duy trì mức beta-hydroxybutyrate ở khoảng 0,5 mmol/L đến 4 mmol/L, nghĩa là làm tăng ketone máu nhẹ.

◆ Sau khi đã kiểm tra bằng máy đo ketone để chắc rằng cơ thể đã ở trạng thái tăng nhẹ ketone máu, bạn không cần phải sử dụng máy mỗi ngày hoặc thậm chí là mỗi tuần hay mỗi tháng, vì bạn sẽ bắt đầu nhận ra cách duy trì tình trạng này cho cơ thể. Tất nhiên, máy đo vẫn sẽ luôn ở đó để bạn có thể kiểm tra bất kỳ lúc nào.

Phụ lục C

Khảo sát DNA từ một thương hiệu cung cấp dịch vụ: 23andMe.

Cần lưu ý rằng 23andMe không cho biết thông tin toàn bộ bộ gen. Vì vậy, không phải tất cả các SNP (hiện tượng đa kiểu hình của từng nucleotide đơn độc, tức là sự sai biệt về DNA) liên quan đến bệnh lý Alzheimer đều sẽ được đánh giá. Tuy nhiên, thông tin về tình trạng gen ApoE nên được cung cấp (trong khoảng 85% trường hợp, kết quả liên quan tình trạng gen ApoE sẽ được thông báo). Mới đây, khi tôi đang viết những dòng này, 23andMe vừa cho tái khởi động việc thông báo kết quả gen ApoE.

Đặt hàng bộ xét nghiệm

◆ Trên mạng, bạn có thể truy cập trang 23andme.com và nhấn vào thanh "How it works".

◆ Nhấn vào nút "Shop now".

◆ Chọn "Health + Ancestry" và nhấn vào nút "Add to cart" để bắt đầu tạo hồ sơ cũng như các thông tin thanh toán bằng thẻ ngân hàng. Hãy chắc rằng bạn nhớ tên tài khoản và mật khẩu cho tài khoản mới tạo của bạn.

◆ Khi bạn nhận được bộ xét nghiệm DNA qua đường bưu điện, hãy mở nó ra và làm theo hướng dẫn bên trong.

◆ Đến trang 23andMe và chọn "Register kit".

◆ Gửi mẫu DNA lại cho 23andMe vào địa chỉ họ đã gửi đến bạn, chi phí gửi đã được hãng trả trước.

◆ Bạn sẽ nhận được một lá thư xác nhận từ 23andMe khi mẫu DNA của bạn đến được phòng thí nghiệm.

Truy cập thông tin về bộ gen của bạn

Bạn sẽ nhận được thư điện tử (email) từ 23andMe khi quá trình giải trình tự bộ gen của bạn đã hoàn tất.

1. Đăng nhập vào tài khoản của bạn trên trang 23andMe để tải về thông tin bộ gen của bạn.

2. Sau khi đăng nhập, nhấn vào tên hồ sơ của bạn ở góc phải phía trên.

3. Chọn: BROWSE RAW DATA.

4. Ở trang tiếp theo, nhấn vào nút "Download".

5. Chọn chính xác hồ sơ nào muốn tải về (hồ sơ của bạn).

6. Chọn "All DNA".

7. Xác nhận bạn đã tải về một tập tin được nén với kích thước khoảng 5 MB đến 30 MB. Tên của tập tin được tải thường có dạng: Genome_Tên_của_bạn_Full_ngày.zip.

Một khi bạn đã nhận được tập tin này, nó có thể được phân tích bởi các trang mạng như Promethease (https://www.promethease.com).

Phụ lục D

Dành cho những ai thắc mắc về nền tảng cách tiếp cận của chúng tôi đối với quy trình ReCODE, tôi sẽ cung cấp thông tin bên dưới. Thông tin bổ sung có thể tìm thấy trong hơn 200 bài đăng đã được bình duyệt của chúng tôi, phần lớn các bài đăng có thể đọc miễn phí trên mạng.

Bằng chứng của lý thuyết đằng sau chương trình ReCODE

Nguyên lý	Bằng chứng
Có tồn tại khả năng tinh chỉnh của não, tác động đến quá trình lưu trữ trí nhớ so với sự tái tổ chức/sự quên	Trí nhớ hình ảnh; những đột biến D664A; những sự điều chỉnh
APP là chất trung gian của cán cân thích nghi	Đột biến D664A[1]
Tỷ lệ 4:2 cho thấy sự cân bằng trong quá trình thích nghi có trung gian là phân tử APP	Đột biến D664A[2]; các tác động của ApoE4; hiệu ứng viêm
Các yếu tố nguy cơ của bệnh Alzheimer như ApoE4 làm thay đổi tính cân bằng thích nghi, và cũng thay đổi tỷ lệ 4:2	[3]
APP là một thụ thể có tính phụ thuộc	[4, 5, 6]
Xác suất để mắc bệnh Alzheimer: tỷ số α = [tín hiệu phá hủy synapse]/[tín hiệu tạo synapse]	Sự chuyển gen; các thể đột biến APP ở người; dịch tễ học
APP có chức năng như là một công tắc ở cấp độ phân tử	Tác dụng ức chế của sAPPα, αCTF, và amyloid-beta
APP - Aβ tạo ra một vòng prion.	[7]

Nguồn gốc ban đầu của những mảnh prion là từ sự khuếch đại tín hiệu sinh học.	Quá trình tín hiệu đối kháng sự cân bằng nội môi trong các hệ cơ quan đòi hỏi ta cần quan tâm hiện tượng khuếch đại và các kết cục đầu ra bao trùm nhiều tiêu chí.
Sự kết tập giúp điều hòa quá trình tín hiệu	Những phức hợp kích hoạt có các cấu tử tương đồng, ví dụ như phân tử caspase[8]
Bệnh Alzheimer là quá trình thoái hóa thần kinh làm mất tính tinh chỉnh cân bằng của não, xảy ra do đáp ứng bảo vệ cơ thể trước các kích thích của độc tố, sự viêm/nhiễm trùng hoặc do chuyển hóa	Dịch tễ học; đáp ứng NF-κB; [9]; những bệnh nhân Alzheimer tuýp 3; các tác động của thủy ngân
Phương pháp điều trị cho các bệnh SCI, MCI và Alzheimer có liên quan đến việc chuyển đổi cán cân thích nghi của não về gần phía tín hiệu hình thành synapse và ra xa phía tín hiệu phá hủy synapse	[10, 11]

Phần giải thích cho những bằng chứng trên:

◆ Hiện tượng não bộ thích nghi và tinh chỉnh để đảm bảo sự cân bằng có tồn tại, nó tác động đến cán cân giữa sự lưu trữ trí nhớ so với sự tái tổ chức/sự quên. Hiện tượng trí nhớ thị giác (eidetic/photographic memory) ủng hộ cho quan điểm này, và việc can thiệp vào sự cân bằng này cho thấy thêm nhiều bằng chứng.

Đột biến tại vị trí caspase trên thụ thể APP làm giảm hiệu ứng mất-trí-nhớ của những chú chuột "Mouzheimer" – chuột biến đổi gen gây bệnh Alzheimer. Ngược lại, việc thêm vào các đột biến của thụ thể APP liên quan đến Alzheimer vào chuột khỏe mạnh gây nên hiện tượng mất trí nhớ "Mouzheimer".

Còn khi thêm vào những chú chuột khỏe mạnh các gen đột biến từng giúp cải thiện triệu chứng trên các con chuột Mouzheimer, những chú chuột khỏe mạnh cho thấy tiến bộ rõ rệt trong khả năng ghi nhớ. Tất cả những phát hiện này ủng hộ lý thuyết rằng não bộ có cơ chế cân bằng sự tinh chỉnh của nó – thứ tác động đến cán cân giữa sự lưu trữ trí nhớ so với sự tái tổ chức/sự quên.

◆ APP là chất trung gian của cán cân tinh chỉnh này. Như đã nhắc đến ở trên, những đột biến của thụ thể APP – ví dụ tại những vị trí beta, gamma và caspase – làm thay đổi sự cân bằng này theo cả hai chiều hướng: cả phía làm trí nhớ tốt hơn và xấu đi (mà ta có

thể dự đoán được). Những phát hiện này ủng hộ lý thuyết bản thân APP là chất trung gian của khả năng cân bằng trong quá trình thích nghi.

◆ Tỷ lệ 4:2 cho thấy hiện tượng cân bằng thích nghi với trung gian là APP. Những đột biến và sự can thiệp khác – ví dụ như bổ sung các yếu tố biến dưỡng có vai trò làm tăng số lượng 4 peptide có nguồn gốc từ APP như APPβ, Aβ, Jcasp và C31; hoặc làm giảm số lượng 2 peptide cũng có nguồn gốc từ APP là sAPPα và αCTF – làm giảm khả năng ghi nhớ và tăng các biến đổi bệnh lý của Alzheimer. Ngược lại, những đột biến và sự can thiệp làm giảm tỷ lệ này sẽ tạo ra hiệu ứng trái ngược, làm tăng khả năng ghi nhớ và giảm các biến đổi về mặt sinh lý bệnh của Alzheimer.

◆ Các yếu tố nguy cơ của Alzheimer như ApoE4 làm thay đổi khả năng tinh chỉnh cán cân và tỷ lệ 4:2. Có những yếu tố làm tăng tỷ lệ này như gen ApoE4, sụt giảm estrogen, sụt giảm vitamin D và nhiều yếu tố khác. Ngược lại, việc tập thể dục và phân tử BDNF là các yếu tố làm giảm tỷ lệ này.

◆ APP là một thụ thể có tính phụ thuộc. Như đã trình bày ở phần tài liệu tham khảo trong bảng phía trên, APP thể hiện một số đặc tính của một thụ thể có tính phụ thuộc, ví dụ như việc chỉ có một vị trí gắn caspase nội bào duy nhất và việc gắn kết với một yếu tố biến dưỡng – mà ở đây là phân tử netrin-1.

◆ Xác suất mắc bệnh Alzheimer: tỷ số D = [tín hiệu phá hủy synapse]/[tín hiệu hình thành synapse]. Giống như mối tương quan giữa tín hiệu tiêu xương so với tạo xương ở bệnh loãng xương, xác suất để mắc bệnh Alzheimer tỷ lệ thuận với tỷ số của tín hiệu phá hủy synapse trên tín hiệu hình thành synapse. Việc điều hòa tỷ lệ này dù theo chiều hướng nào cũng tạo ra tác động có thể dự đoán đối với nguy cơ bị bệnh và tương quan giữa việc bệnh diễn tiến hay thoái lui.

Lý thuyết này được ủng hộ bởi nhiều loại đột biến di truyền theo phả hệ của bệnh Alzheimer, mà tất cả các đột biến đó đều làm tăng tỷ số này. Ngoài ra, các yếu tố nguy cơ và yếu tố ức chế về dịch tễ học, từ tập thể dục cho tới hormone và sự hỗ trợ sinh dưỡng cũng ủng hộ lý thuyết trên.

◆ APP đóng vai trò một chiếc công tắc ở cấp độ phân tử. Những dẫn xuất từ sự phân cắt APP theo con đường này sẽ tạo ra phản hồi ngược để ức chế sự phân cắt theo con đường kia. Ví dụ, CTFα ức chế con đường phân cắt tại vị trí gamma. Vì thế, sự phân cắt có

xu hướng xảy ra theo chiều này hoặc chiều còn lại, giống như một cái công tắc.

◆ APP-AE tạo một phân tử vòng có tính prion. Như một hệ quả tất yếu của lý thuyết vừa nói ở trên, việc bổ sung đơn vị amyloid-beta vào phân tử APP thúc đẩy tạo ra nhiều amyloid- beta hơn, theo như trích dẫn ghi ở bảng trên. Vì vậy, APP và Aβ tạo nên một vòng có tính prion, với thành phần Aβ khiến cho nhiều amyloid-beta được APP tạo ra hơn. Điều này dẫn đến sự phản hồi ngược và càng làm tăng thêm quá trình.

◆ Nguồn gốc ban đầu của những prion là sự khuếch đại tín hiệu sinh học. Các hệ cơ quan như hệ đông máu (mà tại đó sự khuếch đại nhanh chóng là cần thiết; và kết cục không chỉ bao gồm một mục tiêu đơn thuần như kiểu quyết định xem đây là trạng thái huyết khối hay không huyết khối, mở rộng hay teo hẹp các sợi trục thần kinh) cho thấy sự truyền tín hiệu đối kháng với cân bằng nội môi. Do đó, các tín hiệu trung gian cho phép tạo ra chính chất đó hoặc tín hiệu đó nhiều hơn. Đây là những đặc tính của prion.

◆ Sự kết tập giúp điều hòa quá trình tín hiệu. Như đã chứng minh trong nhiều hệ cơ quan, sự tự tương tác (tương tác giữa các cấu phần tương đồng – homomeric interaction) của các protein thường liên quan đến những hiệu ứng nhất định, chẳng hạn như sự kích hoạt. Một ví dụ nữa là: ở một số caspase, sự kết tập dẫn đến việc kích hoạt một cách nhanh chóng.

◆ Bệnh Alzheimer là quá trình thoái hóa thần kinh làm mất tính tinh chỉnh cân bằng của não, xảy ra do đáp ứng bảo vệ cơ thể trước các kích thích về chuyển hóa, của các độc tố hoặc sự viêm/nhiễm trùng. Như đã nói trong bài, sự chuyển dịch của APP về phía bốn loại peptide tiền Alzheimer, đồng thời cũng là con đường làm tạo ra amyloid, là đáp ứng có tính bảo vệ đối với các thay đổi nhỏ thuộc ba nhóm tác nhân chính về chuyển hóa hoặc độc chất gồm: sự viêm, thiếu hụt yếu tố sinh dưỡng hoặc sự phơi nhiễm độc tố. Đáp ứng bảo vệ này có liên quan đến sự cắt giảm mạng lưới synapse.

◆ Phương pháp điều trị cho các chứng SCI, MCI và Alzheimer bao gồm việc chuyển dịch cán cân thích nghi của não về phía tín hiệu hình thành synapse và rời xa khỏi phía tín hiệu phá hủy synapse. Bằng chứng cuối cùng của lý thuyết đến từ việc khám phá ra rằng những người (không phải chỉ chuột hoặc các mô hình động vật khác) mắc SCI, MCI và Alzheimer giai đoạn sớm đã đạt được sự cải

thiện triệu chứng bệnh theo sau sự chuyển dịch cán cân về phía tín hiệu hình thành synapse, như tôi đã mô tả trong phần tài liệu tham khảo.

Lời cảm ơn

Làm thế nào một người có thể bắt đầu hành trình đi tìm lời giải về cách chữa trị cho một căn bệnh không thể chữa khỏi? Căn bệnh đã từng chiến thắng hàng trăm loại thuốc thử nghiệm? Có lẽ sẽ khó làm được gì nếu không nhờ sự hỗ trợ của những con người thật sự đáng nể và có tâm.

Tôi lấy làm biết ơn hơn những gì có thể diễn tả ở đây đối với:

◆ Jim và Phyllis Easton vì tình bạn và sự hào sảng của họ, vì đã giúp tôi đảm bảo rằng bệnh tình của Mary sẽ không rơi vào vô vọng;

◆ bác sĩ Patrick Soon-Shiong vì tầm nhìn vượt trội của ông;

◆ Douglas và David Dolby;

◆ Stephen D. Bechtel Jr.;

◆ Diana Merriam và tổ chức Four Winds Foundation;

◆ Gayle Brown;

◆ Diana Chambers;

◆ Katherine Gehl;

◆ Larry và Gunnel Dingus;

◆ Maria Shriver;

◆ Jessica Lewin;

◆ Michaela Hoag;

◆ Lucinda Watson;

◆ Tom Marshall và tổ chức Joseph Drown Foundation;

◆ Jeffrey Lipton;

◆ Wright Robinson;

◆ và Shar McBee.

Tôi đã có vinh dự lớn lao, được học hỏi từ những nhà khoa học và các bác sĩ lỗi lạc nhất thế giới. Tôi biết ơn họ vì sự hướng dẫn và chỉ bảo đặc biệt. Tôi muốn gửi lời cảm ơn chân thành nhất đến Giáo sư Stanley Prusiner, Mark Wrighton (thầy Hiệu trưởng), Roger Sperry, Robert Collins, Robert Fishman, Roger Simon, Vishwanath Lingappa, William Schwartz, Kenneth McCarty Jr., J. Richard Baringer, Neil Raskin, Robert Layzer, Seymour Benzer, Erkki Ruoslahti, Lee Hood và Mike Merzenich.

Tôi biết ơn những nhà tiên phong và các chuyên gia trong lĩnh vực y học chức năng, những người đang góp phần đem lại cuộc cách mạng cho y khoa và cũng là những cộng sự đáng kính của tôi:

◆ Bác sĩ Jeffrey Bland, David Perlmutter, Mark Hyman, Dean Ornish, Ritchie Shoemaker, Sara Gottfried, David Jones, Patrick Hanaway, Terry Wahls, Stephen Gundry, Ari Vojdani, Tom O'Bryan, Nathan Price, Jared Roach, Cyrus Raji, Prudence Hall, Joseph Mercola, Steven Gundry, Daniel Amen, Chris Kresser cùng những người khác;

◆ và nhà các nhà hoạt động trên mạng xã hội Julie Gregory và các cộng sự từ trang mạng ApoE4.info, cũng như các nhân vật đầy quả cảm như Bệnh nhân Số Không (Deborah Sonnenberg và David B.) những người đang giúp đỡ cho rất nhiều bệnh nhân khác mắc chứng suy giảm nhận thức thông qua chuyên môn và sự nỗ lực chăm chỉ của họ.

Tôi còn muốn gửi lời cảm ơn đến các bác sĩ điều trị đang chăm sóc hoặc điều trị cho những bệnh nhân được mô tả trong cuốn sách này, bao gồm:

◆ Bác sĩ Mary Kay Ross, Edwin Amos, Ann Hathaway, Kathleen Toups, Rangan Chatterjee, Ayan Panja, Susan Sklar, Carol Diamond, Ritchie Shoemaker, Mary Ackerley, Sunjya Schweig, Raj Patel, Sharon Hausman-Cohen, Nate Bergman, Kim Clawson Rosenstein, Wes Youngberg, Karen Koffler, Craig Tanio, Dave Jenkins;

◆ chuyên viên huấn luyện sức khỏe Amylee Amos, Aarti Batavia;

◆ và hàng trăm bác sĩ từ 7 quốc gia và trên khắp nước Mỹ đã tham gia đóng góp vào các khóa học về phác đồ điều trị được mô tả trong cuốn sách này.

Ngoài ra, tôi muốn thể hiện sự biết ơn với Lance Kelly và nhóm làm việc của ông ấy tại Apollo Health, và Juan Porras cùng cộng sự tại Factivate vì nỗ lực tuyệt vời của họ trong việc phác thảo, lập trình và lập báo cáo cho phác đồ ReCODE.

Không có phần nào của cuốn sách này có thể được thực hiện mà không nhờ vào các thành viên và cộng sự xuất sắc trong nhóm nghiên cứu tôi đã gắn bó trong suốt hơn 3 thập kỷ qua.

Dành cho các cuộc đối thoại thú vị, nhiều phiên làm việc cùng bảng trắng, vô số giờ thực nghiệm, cùng rất nhiều sự kiên nhẫn để lặp đi lặp lại các thí nghiệm và sự cống hiến không mệt mỏi nhằm phát triển tri thức cũng như cải thiện sức khỏe nhân loại, tôi rất biết ơn:

◆ Shahrooz Rabizadeh, Patrick Mehlen, Varghese John, Rammohan Rao, Patricia Spilman, Rowena Abulencia, Molly Susag, Lisa Ellerby, Kayvan Niazi, Litao Zhong, Alexei Kurakin, Veronica Galvan, Darci Kane, Karen Poksay, Clare Peters- Libeu, Veena Theendakara, Alex Matalis;

◆ tất cả các thành viên hiện tại và cựu thành viên của phòng nghiên cứu Bredesen;

◆ toàn bộ đồng nghiệp tại Viện Nghiên cứu về Lão hóa Buck, Đại học California tại San Francisco, Viện phát minh Y học Sanford Burnham Prebys và Đại học California tại Los Angeles.

Dành cho tình bạn và nhiều cuộc trao đổi trải dài qua năm tháng, tôi muốn cảm ơn Thom Mount, Leigha Hodnet, Shahrooz Rabizadeh, Patrick Mehlen, Dan Lowenstein, Bruce Miller, Stephen Hauser, Mike Ellerby, David Greenberg, John Reed, Guy Salvesen, Tuck Finch, Nuria Assa-Munt, Kim and Rob Rosenstein, Eric và Carol Adolfson, Judy và Paul Bernstein, Beverly và Roldan Boorman, Sandy và Harlan Kleiman, Jeff Bronstein, Rebecca Katz, Diane và Jim Starkweather, Todd Bredesen và Maria Debenedetto, Philip Bredesen và Andrea Conte, Joseph Lasheen, David và Cheryl Lasheen, Aly và Fifoushka Lasheen, Deborah Freeman, Peter Logan, Sandi và Bill Nicholson, Stephen và Mary Kay Ross, Raj Ratan, Mary McEachron cùng với Douglas Green.

Cuối cùng, tôi rất biết ơn đội ngũ đầy cống hiến mà tôi đã làm việc cùng trong dự án viết sách này: Dedi Felman và Thom Mount trong khâu viết và biên tập; John Maas và Celeste Find từ công ty Sterling Lord Literistic trong khâu làm việc giữa nhà văn và nhà xuất bản; biên tập viên Caroline Sutton, chuyên viên xuất bản Megan Newman cùng với Avery Books ở nhà xuất bản Penguin Random House.

Tài liệu tham khảo

Chương 4: Bệnh Alzheimer xuất hiện như thế nào: Mồi lửa

1. Kumar, D. K., et al. Amyloid-beta peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease. Science Translational Medicine 8: 340ra72, doi: 10.1126/ scitranslmed.aaf1059 (2016).

2. Kumar, D. K., W. A. Eimer, R. E. Tanzi, and R. D. Moir. Alzheimer's disease: the potential therapeutic role of the natural antibiotic amyloid-beta peptide. Neurodegenerative Disease Management 6: 345–348, doi:10.2217/nmt-2016- 0035 (2016).

Chương 5: Tâm trạng bế tắc: Từ giường bệnh đến phòng thí nghiệm và ngược lại

1. https:// en.wikipedia.org/ wiki/ Dependence_ receptor.

2. Lourenço, F. C., et al. Netrin-1 interacts with amyloid precursor protein and regulates amyloid-beta production. Cell Death and Differentiation 16: 655– 663, doi: cdd2008191 [pii]10.1038/ cdd.2008.191 (2009).

3. Galvan, V., et al. Reversal of Alzheimer's-like pathology and behavior in human APP transgenic mice by mutation of Asp664. Proceedings of the National Academy of Science USA 103: 7130–7135, doi: 10.1073/ pnas.0509695103 (2006).

4. Spilman, P., et al. The multi-functional drug tropisetron binds APP and normalizes cognition in a murine Alzheimer's model. Brain Research 1551: 25–44, doi: 10.1016/j.brainres.2013.12.029 (2014).

5. Ibid.

6. Clarkson, T. W., L. Magos, and G. J. Myers. The toxicology of mercury— current exposures and clinical manifestations. New England Journal of Medicine 349: 1731–1737, doi: 10.1056/NEJMra022471 (2003).

Chương 6: Đoạn gen thần thánh và ba thể bệnh Alzheimer

1. Mutter, J., A. Curth, J. Naumann, R. Deth, and H. Walach. Does inorganic mercury play a role in Alzheimer's disease? A systematic review and an integrated molecular mechanism. Journal of Alzheimer's Disease 22: 357–374, doi:10.3233/JAD-2010-100705 (2010).

Chương 7: "Nội soi tầm soát nhận thức": Bạn đang đứng ở đâu?

1. den Heijer, T., et al. Homocysteine and brain atrophy on MRI of non- demented elderly. Brain 126 (Pt 1): 170–175 (2003).

2. Rocca, W. A., B. R. Grossardt, L. T. Shuster, and E. A. Stewart. Hysterectomy, oophorectomy, estrogen, and the risk of dementia. Neurodegenerative Diseases 10: 175–178, doi: 10.1159/000334764 (2012).

3. Brewer, G. J. Copper excess, zinc deficiency, and cognition loss in Alzheimer's disease. Biofactors 38: 107–113, doi: 10.1002/biof.1005 (2012).

4. Chausmer, A. B. Zinc, insulin and diabetes. Journal of the American College of Nutrition 17: 109–115 (1998).

5. Liu, G., J. G. Weinger, Z. L. Lu, F. Xue, and S. Sadeghpour. Efficacy and safety of MMFS-01, a synapse density enhancer, for treating cognitive impairment in older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Journal of Alzheimer's Disease 49: 971–990, doi: 10.3233/JAD-150538 (2016).

6. Smorgon, C., et al. Trace elements and cognitive impairment: an elderly cohort study. Archives of Gerontology and Geriatrics Supplement 9: 393–402, doi: 10.1016/j.archger.2004.04.050 (2004).

7. Tyler, C. R., and A. M. Allan. The effects of arsenic exposure on neurological and cognitive dysfunction in human and rodent studies: a review. Current Environmental Health Reports 132–147, Report No.2196-5412 (Electronic) (2014).

8. Basha, M. R., et al. The fetal basis of amyloidogenesis: exposure to lead and latent overexpression of amyloid precursor protein and beta-amyloid in the aging brain. Journal of Neuroscience 25: 823–829, doi: 10.1523/ JNEUROSCI.4335-04.2005 (2005).

9. Bakulski, K. M., L. S. Rozek, D. C. Dolinoy, H. L. Paulson, and H. Hu. Alzheimer's disease and environmental exposure to lead: the epidemiologic evidence and potential role of epigenetics. Current Alzheimer Research 9: 563–573 (2012).

10. Ashok A., N. K. Rai, S. Tripathi, and S. Bandyopadhyay. Exposure to As-, Cd-, and Pb-mixture induces Aβ, amyloidogenic APP processing and cognitive impairments via oxidative stress-dependent neuroinflammation in young rats. Toxicological Sciences 143: 64–80, doi: 10.1093/toxsci/ kfu208 (2015).

11. Dysken, M. W. et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. Journal of the American Medical Association 311: 33–44, doi: 10.1001/ jama.2013.282834 (2014).

12. Poole, S., S. K. Singhrao, L. Kesavalu, M. A. Curtis, and S. Crean. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short- term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. Journal of Alzheimer's Disease 36: 665–677, doi: 10.3233/ JAD-121918 (2013).

13. Descamps, O., Q. Zhang, V. John, and D. E. Bredesen. Induction of the C-terminal proteolytic cleavage of AβPP by statins. Journal of Alzheimer's Disease 25: 51–57, doi: 10.3233/JAD-2011-101857 (2011).

14. Bredesen, D. E. Inhalational Alzheimer's disease: an unrecognized—and treatable—epidemic. Aging (Albany NY) 8: 304–313 (2016).

Chương 8: ReCODE: Đảo ngược tiến trình suy giảm nhận thức

1. Heijer, T., et al. Association between blood pressure levels over time and brain atrophy in the elderly. Neurobiology of Aging 24: 307–313 (2003).

2. http://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/ glycemic-index- and-glycemic-load-for-100-foods.

3. Khan, A., M. Safdar, M. M. Ali Khan, K. N. Khattak, and R. A.

Anderson. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. Diabetes Care 26: 3215–3218 (2003).

4. http://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2014/09/21/hilary- boynton-mary-brackett-gaps-cookbook-interview.aspx.

5. https://draxe.com/scd-diet/

6. http://www.drperlmutter.com/learn/resources/probiotics-five-core-species.

7. Thrasher, J. D., M. R. Gray, K. H. Kilburn, D. P. Dennis, and A. Yu. A water-damaged home and health of occupants: a case study. Journal of Environmental and Public Health 2012, doi: 10.1155/2012/ 312836 (2012).

8. http:// www.survivingmold.com/shoemaker-protocol/Certified- Physicians- Shoemaker-Protocol

9. https:// www.functionalmedicine.org/ practitioner_search.aspx? id= 117.

10. Shoemaker, R. C., MD. Surviving Mold: Life in the Era of Dangerous Buildings. Otter Bay Books, 2010.

Phụ Lục D

1. Galvan, V., et al. Reversal of Alzheimer's-like pathology and behavior in human APP transgenic mice by mutation of Asp664. Proceedings of the National Academy of Science USA 103: 7130–7135, doi:10.1073/ pnas.0509695103 (2006).

2. Ibid.

3. Theendakara, V., et al. Neuroprotective sirtuin ratio reversed by ApoE4. Proceedings of the National Academy of Science USA 110: 18303–18308, doi: 10.1073/pnas.1314145110 (2013).

4. Lourenço, F. C., et al. Netrin-1 interacts with amyloid precursor protein and regulates amyloid-beta production. Cell Death and Differentiation 16: 655–663, doi: cdd2008191 [pii]10.1038/cdd.2008.191 (2009).

5. Lu, D. C., et al. A second cytotoxic proteolytic peptide derived from amyloid-beta-protein precursor. Nature Medicine 6: 397–

404, doi:10.1038/74656 (2000).

6. Spilman, P., B. Jagodzinska, D. E. Bredesen, and John Varghese. Enhancement of sAPPα as a therapeutic strategy for Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. HSOA Journal of Alzheimer's & Neurodegenerative Diseases 1: 1–10 (2015).

7. Spilman, P. R., et al. Netrin-1 interrupts amyloid-beta amplification, increases sAβPPα in vitro and in vivo, and improves cognition in a mouse model of Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease 52:223–242, doi: 10.3233/JAD-151046 (2016).

8. Julien, O., et al. Unraveling the mechanism of cell death induced by chemical fibrils. Nature Chemical Biology 10: 969–976, doi: 10.1038/nchembio.1639 (2014).

9. Matrone, C., et al. Activation of the amyloidogenic route by NGF deprivation induces apoptotic death in PC12 cells. Journal of Alzheimer's Disease 13: 81–96 (2008).

10. Bredesen, D. E. Reversal of cognitive decline: A novel therapeutic program. Aging 6: 707–717, doi: 10.18632/aging.100690 (2014).

11. Bredesen, D. E., et al. Reversal of cognitive decline in Alzheimer's disease. Aging 8: 1250–1258, doi: 10.18632/aging.100981 (2016).